

# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure  
des niveaux d'exposition sur le lieu de travail  
pour les fibres d'amiante

- Avis de l'Afsset
- Rapport d'expertise collective



Le Directeur général

---

Maisons-Alfort, le 7/08/2009

## **AVIS**

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail**

**Relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition  
à des agents chimiques en milieu professionnel**

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure  
des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour  
les fibres d'amiante

---

*L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter. Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1336-1 du Code de la santé publique).*

---

Dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), l'Afsset a été saisie le 22/07/2005 par le ministère chargé du travail afin de mener la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

#### **Présentation de la question posée**

L'Afsset a été saisie en date du 7 février 2005 par la direction générale de la santé (DGS), la direction générale du travail (DGT) et la direction des études économiques et de l'évaluation environnementale (D4E), pour procéder à une évaluation des risques sanitaires liés aux fibres courtes d'amiante (FCA) (longueur  $L < 5 \mu\text{m}$ , diamètre  $d < 3 \mu\text{m}$  et rapport  $L/d \geq 3$ ). Une lettre de mission complémentaire a été adressée à l'Agence par la direction de la prévention des pollutions et des risques (DPPR), la DGS et la DGT en date du 16 mai 2007 demandant d'étendre le champ des investigations aux fibres fines d'amiante (FFA) ( $L \geq 5 \mu\text{m}$ ,  $d < 0,2 \mu\text{m}$  et  $L/d \geq 3$ ).

L'Afsset a publié en février 2009<sup>1</sup> un avis accompagnant un rapport d'expertise collective instruit par son Comité d'Experts Spécialisés (CES) «Evaluation des risques liés aux milieux aériens » dans lequel ont été traitées les questions s'articulant autour des 3 axes suivants :

- l'évaluation de la toxicité des FCA et des FFA ;
- la détermination de la possibilité de caractériser la répartition granulométrique des fibres selon les circonstances d'exposition (population générale ou professionnelle) et la nature de l'amiante (chrysotile ou amphiboles) ;
- l'évaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition aux FCA (non prises en compte dans la réglementation actuelle) et aux FFA (non prises en compte dans la réglementation professionnelle actuelle) et la redéfinition si nécessaire d'un nouveau seuil de protection pour la population générale.

Les tutelles ministérielles souhaitent également que soit examinée la pertinence des dispositions réglementaires en vigueur, notamment :

- le seuil actuel de protection des travailleurs fixé à 100 fibres par litre (0,1 f/cm<sup>3</sup>) d'amiante sur 1 heure ;
- l'absence de comptage aussi bien des FCA que des FFA en milieu professionnel ;
- Une analyse des possibilités et limites offertes par la microscopie électronique à transmission (MET) pour mieux comptabiliser l'ensemble des fibres d'amiante, dont les fibres fines, par rapport à la microscopie optique à contraste de phase (MOCP).

Avec l'appui du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Afsset a reçu pour mission de se prononcer sur la nécessité de recommander une autre VLEP en indiquant le ou les niveaux, la ou les périodes de référence recommandés et la technique de mesurage la plus adaptée pour le milieu professionnel.

## Contexte

Une méthode de référence internationale, utilisant la MOCP, a été choisie à la fin des années 1960 par l'Organisation mondiale de la santé suite à un consensus établi sur des considérations métrologiques. Elle définit les caractéristiques des fibres à prendre en compte pour la mesure de la concentration des fibres dans l'air sur les lieux de travail. Une fibre a ainsi été définie comme toute particule solide, naturelle ou artificielle, allongée à bords parallèles ayant un diamètre inférieur à 3 µm, une longueur supérieure ou égale à 5 µm et un rapport longueur sur diamètre supérieur à 3.

Une publication de Dodson *et al.* (2003)<sup>2</sup> discute cette définition et s'intéresse à la pathogénicité des fibres d'amiante selon leurs paramètres dimensionnels. Cet article, sous forme d'une revue critique de la littérature, analyse et souligne l'impact potentiel sur la santé des fibres d'amiante de longueur inférieure à 5 µm. Les auteurs concluent que les données actuelles soutiennent l'hypothèse que les fibres d'amiante induisent une réponse pathologique quelle que soit leur longueur. Ils suggèrent donc que l'exclusion des FCA dans la genèse des pathologies liées à l'amiante est critiquable.

<sup>1</sup> Rapport d'expertise Afsset relatif à la « prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante » février 2009

<sup>2</sup> Dodson RF, Atkinson MA, Levin JL. (2003). Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review. *Am J Ind Med.* 44(3) : 291-297.

## Organisation de l'expertise

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Ces problématiques relèvent des compétences du comité d'experts spécialisées (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel ». Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs (cinq experts du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », deux experts du groupe de travail « fibres fines et fibres courtes d'amiante » et cinq agents de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Les rapports produits ont fait l'objet de discussions lors de conférences téléphoniques et de séances plénières (à l'occasion de 7 reprises pour la partie relative aux effets sanitaires et de 4 pour la partie relative aux méthodes de mesure entre mai 2008 et avril 2009) et les conclusions ont été présentées et approuvées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 27 avril 2009.

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport final issu de cette expertise collective (Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » d'avril 2009, portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les fibres d'amiante) qui a été approuvé par le comité d'experts spécialisé lors de sa séance du 27 avril 2009.

## Avis et recommandations de l'Afsset

### 1- Eléments de proposition pour fixer une VLEP

L'Afsset, s'appuyant sur les conclusions du rapport d'expertise collective du Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », considère que :

- étant donné que toutes les variétés minéralogiques de fibres d'amiante connues et commercialisées sont susceptibles d'induire un cancer chez l'homme par inhalation, il n'y a pas lieu de les différencier en vue de la recommandation d'une valeur limite d'exposition professionnelle.
- étant donné le potentiel cancérigène des fibres fines d'amiante, cette classe dimensionnelle est à inclure pour la mesure des niveaux d'empoussièrement en milieu de travail ;
- étant donné que la limite de 5 µm de longueur pour différencier une fibre « courte » ( $L < 5 \mu\text{m}$ ) d'une fibre « longue » ( $L > 5 \mu\text{m}$ ) ne repose pas sur des données scientifiques d'innocuité démontrée, la cancérigénicité des FCA, même si elle reste difficilement appréciable, ne peut pas être exclue ;
- en l'état actuel des données disponibles et au regard de la cancérigénicité avérée des fibres d'amiante chez l'homme, la toxicité de ces fibres s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil ;

la réévaluation de la VLEP actuellement fixée pour les fibres d'amiante est nécessaire.

Pour fixer une nouvelle VLEP le gestionnaire de risque doit prendre en compte les éléments suivants :

- aucun seuil d'effet sanitaire ne peut être déterminé chez l'homme pour les fibres d'amiante quelle que soit leur nature ou caractère dimensionnel ;

- les données disponibles sur la cancérogénicité de ces fibres sont jugées suffisantes pour dériver une relation dose-effet aux faibles doses et calculer un excès de risque unitaire ;
- l'évaluation des risques individuels additionnels de cancers retenue par l'Afsset permet de prendre en compte à la fois les risques de cancer de poumon et ceux de mésothéliome, consécutifs à une exposition à l'amiante.

L'Afsset retient le modèle de l'Inserm 1997<sup>3</sup> (issu de celui de l'US-EPA 1996), après analyse de l'ensemble des modèles d'excès de risques sanitaires disponibles à ce jour dans la littérature et en considérant des scénarii d'exposition professionnelle, car :

- il a l'avantage de s'appuyer sur des données de mortalité française ;
- la supériorité d'autres modèles n'a pas pu être démontrée au regard des limites et incertitudes associées aux méthodes de dérivation aux faibles doses.

Ce modèle a été appliqué à une population de travailleurs exclusivement masculine et une exposition majoritaire à la variété de fibres chrysotile, avec un scénario d'exposition continue à l'amiante (40 heures/semaines et 48 semaines/an soient 1920 heures par an) de l'âge de 20 à 65 ans. Son application conduit ainsi à un excès de risque de mortalité par mésothéliome ou par cancer du poumon rapporté à la population des travailleurs français de :

- $10^{-4}$  pour une concentration d'exposition de 3 fibres par litre (indiquant une probabilité de 1 décès additionnel par cancer du poumon ou de mésothéliome pour 10 000 personnes exposées à ce niveau de concentration) ;
- $10^{-5}$  pour une concentration d'exposition de 0,3 fibre par litre (indiquant une probabilité de 1 décès additionnel par cancer du poumon ou de mésothéliome pour 100 000 personnes exposées à ce niveau de concentration) ;
- $10^{-6}$  pour une concentration d'exposition de 0,03 fibre par litre (indiquant une probabilité de 1 décès additionnel par cancer du poumon ou de mésothéliome pour 1 000 000 personnes exposées à ce niveau de concentration).

Ces trois valeurs constituent les références que l'Afsset propose aux gestionnaires du risque pour fixer une VLEP.

Par ailleurs, dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence d'aspects quantitatifs sur une toxicité aiguë liée aux fibres d'amiante, la fixation d'une valeur limite court terme n'est pas recommandée.

En l'absence de données de pénétration par voie cutanée pour les fibres d'amiante, l'attribution d'une mention « peau » n'est pas retenue.

## **2- Eléments de proposition pour fixer une méthode de mesure des expositions**

En ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesure des expositions, aucune des méthodes actuellement disponibles (MOCP<sup>4</sup>, MEBA<sup>5</sup>, META<sup>6</sup> indirecte et META directe) ne convient parfaitement pour mesurer l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante, surtout les plus fines d'entre elles.

Une adaptation des méthodes META par voie indirecte (afin de s'affranchir du risque de perte de fibres et de modification de leur répartition granulométrique au cours de la phase de préparation) ou META par voie directe (afin d'obtenir lors du prélèvement une répartition optimale du dépôt sur le filtre) devrait permettre à terme de rendre ces méthodes valides pour une mise en œuvre en milieu professionnel afin d'évaluer l'exposition des opérateurs aux fibres d'amiante quel que soit leur caractère dimensionnel.

Par ailleurs, au vu des techniques de mesurage existantes et de la présence systématique de fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm lors de toute activité professionnelle liée à

<sup>3</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (1997). Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante (coll. Expertise Collective). Paris : Inserm

<sup>4</sup> Microscopie optique à contraste de phase

<sup>5</sup> Microscopie électronique à balayage analytique

<sup>6</sup> Microscopie électronique à transmission analytique

l'amiante au poste de travail, il est proposé de ne pas comptabiliser les fibres courtes d'amiante dans les mesures d'exposition en milieu de travail.

### **3- Eléments d'information complémentaires**

A l'issue de cette expertise, l'Afsset estime utile d'attirer l'attention des gestionnaires du risque sur les éléments suivants :

- les estimations issues de l'application du modèle Inserm :
  - considèrent des valeurs moyennes établies à partir de cohortes présentant des conditions d'exposition variées. Ces valeurs moyennes sont donc susceptibles d'assez larges variations et ne peuvent être considérées comme des valeurs absolues ;
  - correspondent à des expositions ininterrompues aux concentrations indiquées (un ajustement de ces estimations au regard des situations réelles d'exposition aux fibres d'amiante reste possible) ;
  - se situent en dessous du seuil actuellement fixé dans la réglementation relative à la protection de la population (soit 5 fibres par litre ou  $5 \cdot 10^{-3}$  f/ml)<sup>7</sup> même en prenant la valeur la plus élevée ( $10^{-4}$ ) d'excès de risque proposé ;
- la VLEP sur 8 h pour les fibres d'amiante est actuellement de 0,01 f/ml<sup>8</sup> (soit 10 fibres par litre) en Allemagne, en Suisse et aux Pays-Bas, ce qui revient en appliquant le modèle conservateur de l'Inserm à un excès de risque estimé à  $3,3 \cdot 10^{-4}$  (indiquant une probabilité de 3,3 décès additionnels par cancer du poumon ou de mésothéliome pour 10 000 personnes exposées à ce niveau de concentration selon un scénario de 40 heures/semaines et 48 semaines/an soient 1920 heures par an de l'âge de 20 à 65 ans).

### **4- Conclusion**

En tenant compte de l'état actuel des connaissances et des éléments issus de cette expertise collective, l'Afsset recommande lors de la fixation de la nouvelle VLEP française pour l'amiante de prendre en compte les paramètres suivants :

- l'effet des fibres d'amiante étant cumulatif et aucune toxicité aigue n'ayant été mise en évidence dans la nombreuse littérature consultée, l'Afsset recommande la fixation de la prochaine VLEP de l'amiante sur une durée de 8h correspondant à une journée classique de travail ;
- la valeur de VLEP sur 8h de 10f/L (0,01f/ml) est la plus basse actuellement retenue par la réglementation de nombreux pays Européens. L'Afsset considère que cette valeur peut constituer pour la France une étape pertinente dans le progrès vers la réduction du risque d'exposition à l'amiante. Cependant, pour ce puissant cancérogène sans seuil, l'Afsset recommande de retenir une valeur cible de 0,03f/L qui correspond à un niveau de risque de  $10^{-6}$  selon le modèle retenu.
- étant donné le potentiel cancérogène des fibres fines d'amiante, cette classe dimensionnelle est à inclure pour la mesure des niveaux d'empoussièrement en milieu de travail. Une modification des techniques de métrologie actuellement utilisées est alors indispensable. L'Afsset recommande d'adapter la méthode META (directe ou indirecte) pour une application en milieu professionnel.

<sup>7</sup> A l'heure actuelle, le fond de pollution extérieur pour l'agglomération parisienne est nettement inférieur à celui établi réglementairement. Il a été estimé à 0,3 F/L pour les fibres > 5 µm et 1,9F/L pour les FCA, soit environ 2 F/L pour toute la distribution granulométrique des fibres d'amiante.

<sup>8</sup> Les mesures des fibres d'amiante sont effectuées en utilisant la MOCP.

Enfin, l'Afsset tient à rappeler que :

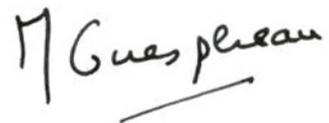
- le principe ALARA<sup>9</sup> (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- dans la mesure où les données disponibles ne justifient pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé<sup>10</sup> de ne pas dépasser la concentration correspondant à 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées d'exposition.

### **5- Recommandations complémentaires de l'Afsset :**

Au vu des données scientifiques actuellement disponibles et à l'issue des expertises collectives relatives aux fibres d'amiante menées à l'Afsset, l'agence recommande que la mise au point de techniques de caractérisation et de comptage des fibres courtes d'amiante soit encouragée afin de pouvoir caractériser plus précisément les expositions professionnelles. Cette recommandation a pour objectif de permettre d'améliorer les connaissances sur les relations dose-effet notamment lors de l'exploitation des études épidémiologiques et ainsi de contribuer à réduire les imprécisions dans les évaluations quantitatives de risques sanitaires aux faibles doses.

Fait en quatre exemplaires,

**Le Directeur général**



Martin GUESPEREAU

<sup>9</sup> As Low As Reasonably Achievable

<sup>10</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

---

**Expertise en vue de la fixation de valeurs limites  
d'exposition à des agents chimiques en milieu  
professionnel**

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des  
niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour  
les fibres d'amiante**

---

**RAPPORT  
d'expertise collective**

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en  
milieu professionnel »**

**Avril 2009**

## Mots clés

---

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, fibres fines d'amiante, fibres courtes d'amiante, expertise, effets sur la santé, mésothéliome, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, MOCP, MEBA, META

---

**ADOPTION DU RAPPORT D'EXPERTISE PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES**

---

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 27 avril 2009.

**Président**

M. François PAQUET

**Membres**

M. BINET Stéphane ;  
Mme BISSON Michèle  
Mme DIERS Brigitte ;  
Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;  
M. FALCY Michel ;  
Mme FALSON Françoise ;  
M. FASTIER Antony ;  
Mme GRIMBUHLER Sonia  
Mr HAGUENOER Jean-Marie  
Mr HERVE-BAZIN Benoît  
Mme IWATSUBO Yuriko ;  
Mme Kerdine-ROEMER Saadia ;  
M. LECARPENTIER Christian ;  
Mme MACE Tatiana  
Mme MATRAT Mireille ;  
Mme NISSE Catherine  
Mme PILLIERE Florence  
Mme RAMBOURG Marie-Odile  
M. SANDINO Jean-Paul ;  
M. SLOIM Michel  
M. SOYEZ Alain  
Mme STOKLOV Muriel ;  
Mme TELLE-LAMBERTON Maylis  
M. VIAU Claude ;  
M. VINCENT Raymond.

---

**EXPERTS-RAPPORTEURS EXTERIEURS AU CES**

---

Mr Patrick Brochard

Mr Christophe Paris

---

**PARTICIPATION AFSSET**

---

**Coordination scientifique**

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

**Contribution scientifique**

M. Guillaume Boulanger – chef de projets scientifiques au département Expertises en Santé Environnement travail – Afsset

M. Hugues Modelon – chef de projets scientifiques au département Expertises en Santé Environnement travail – Afsset

Mme Eléna Nerrière-Catelinois – chef de projets scientifiques au département Expertises en Santé Environnement travail – Afsset

Mme Amandine Paillat – chef de projets scientifiques au département Expertises en Santé Environnement travail – Afsset

### **Secrétariat administratif**

Mme Véronique Quesnel – Assistante au département Expertises en Santé Environnement travail – Afsset

**SOMMAIRE**

<b>Expertise collective : synthèse et conclusions .....</b>	<b>8</b>
<b>Préambule.....</b>	<b>14</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>16</b>
<b>Glossaire.....</b>	<b>18</b>
<b>Avant-propos .....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé.....</b>	<b>20</b>
<b>2 Consensus sur les définitions.....</b>	<b>21</b>
2.1 Définition d'une fibre.....	21
2.2 Définition d'une fibre OMS .....	21
2.3 Fibres courtes/fines d'amiante : FCA/FFA .....	21
<b>3 Informations générales.....</b>	<b>23</b>
3.1 Identification .....	23
3.1.1 Dénominations et compositions chimiques des différents types d'amiante .....	23
3.1.2 Structure cristalline .....	24
3.1.3 Propriétés physico-chimiques.....	24
3.2 Classifications et tableaux professionnels.....	25
<b>4 VLEP existantes.....</b>	<b>27</b>
4.1 VLEP européennes.....	27
4.2 Valeurs limites françaises .....	27
4.3 VLEP américaines .....	27
<b>5 Résumé de la synthèse du SCOEL .....</b>	<b>28</b>
<b>6 Toxicocinétique – Métabolisme.....</b>	<b>29</b>
6.1 Données toxicocinétiques chez l'homme .....	29
6.1.1 Toxicocinétique pulmonaire des fibres chez l'homme.....	29
6.1.2 Autres localisations.....	30
6.2 Données toxicocinétiques chez l'animal.....	31
6.3 Métabolisation .....	32

<b>7</b>	<b>Toxicité générale</b>	<b>33</b>
7.1	Notions mécanistiques	33
7.2	Toxicité chez l'homme	34
7.2.1	Notions générales	34
7.2.2	Discussion sur l'influence des dimensions	34
7.3	Toxicité chez l'animal	35
7.3.1	Généralités et questions méthodologiques	35
7.3.2	Discussion sur l'influence des dimensions	36
7.3.3	Discussion sur l'influence des autres paramètres	39
7.4	Cohérence homme-animal	40
7.5	Conclusion générale sur la toxicité des fibres amiante	41
<b>8</b>	<b>Construction des VLEP</b>	<b>43</b>
8.1	Modèle de calcul d'excès de risque sanitaire de l'Inserm	43
8.1.1	Relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml x année) et risque relatif de mortalité	43
8.1.2	Méthode de calcul des risques « vie entière »	44
8.1.3	Scénarios d'exposition et calculs de risque	44
8.1.4	Limites	45
8.2	Modèle de calcul d'excès de risque sanitaire de Hodgson & Darnton (2000)	47
8.2.1	Relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml) et excès de risque de cancer	47
8.2.2	Calculs de risque	49
8.2.3	Limites	50
8.3	Discussion des calculs d'excès de risque	51
8.3.1	Extrapolation aux faibles doses	51
8.3.2	Discussion du choix du modèle	52
8.4	Position du CES VLEP	52
<b>9</b>	<b>Conclusions du CES VLEP</b>	<b>54</b>
<b>10</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>55</b>
<b>PARTIE B - Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail</b>		<b>63</b>
<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>64</b>
<b>2</b>	<b>Méthodes de mesurage (prélèvement/analyse)</b>	<b>65</b>
2.1	Présentation des méthodes de mesurage	66
2.1.1	Méthode 1 : Microscopie optique à contraste de phase (MOCP)	66
2.1.2	Méthode 2 : Microscopie électronique à transmission analytique – méthode indirecte	66
2.1.3	Méthode 3 : Microscopie électronique à transmission analytique – méthode directe	67
2.1.4	Méthode 4 : Microscopie électronique à balayage analytique	67
2.2	Discussion des méthodes	69

<b>3</b>	<b>Conclusions et recommandations du groupe .....</b>	<b>71</b>
<b>4</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>72</b>
<b>5</b>	<b>Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement/analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle.....</b>	<b>74</b>
	<b>Annexe 1 : Suivi des mises à jour du rapport.....</b>	<b>76</b>
	<b>Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine .....</b>	<b>77</b>
	<b>A- Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des membres du CES-VLEP par rapport au champ de la saisine .....</b>	<b>77</b>
	<b>B- Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts rapporteurs extérieurs au CES par rapport au champ de la saisine .....</b>	<b>80</b>
	<b>Annexe 3 : Résumé de l'évolution des valeurs limites d'exposition professionnelle aux fibres d'amiante. ....</b>	<b>81</b>
	<b>Annexe 4 : Revue des VLEP actuelles pour les fibres d'amiante de longueur supérieure ou égale à 5 µm .....</b>	<b>83</b>
	<b>Annexe 5 : Estimation des ERI pour le mésothéliome et le cancer du poumon à partir de Hodgson et al (2000).....</b>	<b>84</b>
	<b>Annexe 6 : Lettres de saisine .....</b>	<b>86</b>

**Expertise collective : synthèse et conclusions**

## EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

**Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »**

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour  
**les fibres d'amiante**

---

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

---

### **Présentation de la question posée**

L'Afsset a été saisie en date du 7 février 2005 par la direction générale de la santé (DGS), la direction générale du travail (DGT) et la direction des études économiques et de l'évaluation environnementale (D4E), pour procéder à une évaluation des risques sanitaires liés aux fibres courtes d'amiante (FCA) (longueur  $L < 5 \mu\text{m}$ , diamètre  $d < 3 \mu\text{m}$  et rapport  $L/d \geq 3$ ). Une lettre de mission complémentaire a été adressée à l'Agence par la direction de la prévention des pollutions et des risques (DPPR), la DGS et la DGT en date du 16 mai 2007 demandant d'étendre le champ des investigations aux fibres fines d'amiante (FFA) ( $L \geq 5 \mu\text{m}$ ,  $d < 0,2 \mu\text{m}$  et  $L/d \geq 3$ ).

L'Afsset a publié en février 2009 <sup>1</sup> un avis accompagnant un rapport d'expertise collective instruit par son Comité d'Experts Spécialisés (CES) «Évaluation des risques liés aux milieux aériens » dans lequel ont été traitées les questions s'articulant autour des 3 axes suivants :

- Évaluer la toxicité des FCA et des FFA ;
- Déterminer la possibilité de caractériser la répartition granulométrique des fibres selon les circonstances d'exposition (population générale ou professionnelle) et la nature de l'amiante (chrysotile ou amphiboles) ;
- Évaluer les risques pour la santé humaine liés à une exposition aux FCA (non prises en compte dans la réglementation actuelle) et aux FFA (non prises en compte dans la réglementation professionnelle actuelle) et redéfinir si nécessaire un nouveau seuil de protection pour la population générale.

---

<sup>1</sup> Rapport d'expertise Afsset relatif à la « prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante » février 2009

Les tutelles ministérielles souhaitent également que soit examinée la pertinence des dispositions réglementaires en vigueur, notamment :

- le seuil actuel de protection des travailleurs fixé à 0,1 f/cm<sup>3</sup> d'amiante sur 1 heure ;
- l'absence de comptage aussi bien des FCA que des FFA en milieu professionnel ;
- Une analyse des possibilités offertes par la microscopie électronique à transmission (MET) pour mieux comptabiliser l'ensemble des fibres d'amiante, dont les fibres fines, par rapport à la microscopie optique à contraste de phase (MOCP) ainsi que ses limites ;

Avec l'appui du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Afsset a reçu pour mission de se prononcer sur la nécessité de recommander une autre VLEP en indiquant le ou les niveaux, la ou les périodes de référence recommandés et la technique de mesurage la plus adaptée pour le milieu professionnel.

## Contexte scientifique

Une méthode de référence internationale, utilisant la MOCP, a été mise en place à la fin des années 1960 par l'Organisation mondiale de la santé suite à un consensus établi sur des considérations métrologiques. Elle définit les caractéristiques des fibres à prendre en compte pour la mesure de la concentration des fibres dans l'air sur les lieux de travail. Une fibre a ainsi été définie comme toute particule solide, naturelle ou artificielle, allongée à bords parallèles ayant un diamètre inférieur à 3 µm, une longueur supérieure ou égale à 5 µm et un rapport longueur sur diamètre supérieur à 3.

Une publication de Dodson *et al.* (2003)<sup>2</sup> discute cette définition et s'intéresse à la pathogénicité des fibres d'amiante selon leurs paramètres dimensionnels. Cet article, sous forme d'une revue critique de la littérature, analyse et souligne l'impact potentiel sur la santé des fibres d'amiante de longueur inférieure à 5 µm. Les auteurs concluent que les données actuelles soutiennent l'hypothèse que les fibres d'amiante induisent une réponse pathologique quelle que soit leur longueur. Ils suggèrent donc que l'exclusion des FCA dans la genèse des pathologies liées à l'amiante est critiquable.

Le 9 février 2009, l'Afsset dans son rapport d'expertise collective sur les fibres courtes et les fibres fines d'amiante recommande notamment pour l'environnement professionnel :

- de réaliser les mesurages en incluant systématiquement les fibres de longueur supérieure ou égale à 5 µm, prenant en compte les FFA (L ≥ 5µm, d < 3 µm) ;
- de ne pas prendre en compte les FCA dans le comptage des fibres pour la réglementation en milieu professionnel dans la mesure où la présence systématique de fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm lors d'une activité professionnelle à l'amiante au poste de travail couvrira indirectement un éventuel risque sanitaire lié aux FCA.

---

<sup>2</sup> Dodson RF, Atkinson MA, Levin JL. (2003). Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review. *Am J Ind Med.* 44(3) : 291-297.

## Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de la question relative aux recommandations qui peuvent être faites en vue de la fixation d'une valeur limite d'exposition professionnelle pour les fibres d'amiante. Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs (cinq experts du CES « VLEP », deux experts du groupe de travail « fibres fines et fibres courtes d'amiante » et cinq agents de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Les rapports ainsi produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

## Description de la méthode

### 1- pour l'évaluation des effets sur la santé :

Le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » s'est appuyé pour étudier la toxicité des fibres d'amiante sur le rapport d'expertise collective de l'Afsset de novembre 2008 relatif aux fibres courtes et aux fibres fines d'amiante<sup>3</sup> ainsi que sur des articles d'origine décrivant le pouvoir pathogène de ces fibres. L'évaluation des risques sanitaires a été réalisée en recensant soigneusement les modèles proposés dans la littérature et reconnus internationalement. Deux modèles ont été retenus celui de l'Inserm 1997<sup>4</sup> issu de l'US-EPA 1986 et celui proposé en 2000 par Hodgson et Darnton<sup>5</sup>. Les données ont été analysées précisément et les conclusions aussi bien que les limites ont été clairement retranscrites et ont fait l'objet d'une lecture attentive par plusieurs membres du CES. Les interprétations et lecture critique de l'ensemble des données ont été présentées à plusieurs reprises à l'ensemble du CES.

Le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé des fibres d'amiante a été présenté pour discussion au CES à plusieurs reprises en date des 17 mars, 22 mai, 11 septembre, 4 décembre 2008 et 5 février, 2 avril 2009.

### 2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail :

---

<sup>3</sup> Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) 2008. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante : Réévaluation des données toxicologiques, métrologiques et épidémiologiques dans l'optique d'une évaluation des risques sanitaires en population générale et professionnelle, novembre 2008.

<sup>4</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (1997). Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante (coll. Expertise Collective). Paris : Inserm

<sup>5</sup> Hodgson J.T, Darnton A (2000). The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. Ann Occup Hyg. 44(8) 565-601.

Le recensement des différentes méthodes et protocoles de mesure des niveaux d'exposition aux fibres sur les lieux de travail a été fait principalement à partir du rapport d'expertise collective de l'Afsset de novembre 2008 relatif aux fibres courtes et fibres fines d'amiante.

L'éventuelle application de ces méthodes pour la mesure de l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante aux fins de comparaison à des valeurs limites d'exposition professionnelle a été confiée à deux rapporteurs. Ceux-ci ont par ailleurs pu discuter avec le groupe de travail de l'Afsset mis en place pour l'expertise relative aux fibres courtes et fines d'amiante, pour le choix de l'ensemble des méthodes de comptage et d'identification des fibres existantes. La présentation de ces travaux a fait l'objet de discussions avec les autres experts du CES à plusieurs reprises en date des 4 décembre 2008 et 5 février, 2 avril 2009.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé des fibres d'amiante lors de sa séance du 2 avril 2009 ;
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition aux fibres d'amiante sur le lieu de travail lors de la séance du 2 avril 2009.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 28 mai 2009.

## Conclusions de l'expertise collective

Au vu des données disponibles, le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » retient les éléments suivants :

- toutes les variétés minéralogiques des fibres d'amiante reconnues et commercialisées sont susceptibles d'induire un cancer chez l'Homme par inhalation. Une valeur unique pour protéger des effets de toutes les variétés minéralogiques sera recommandée ;
- étant donné le potentiel cancérigène des FFA, cette classe dimensionnelle est à inclure pour la mesure des niveaux d'empoussièrement en milieu de travail ;
- la limite de 5  $\mu\text{m}$  de longueur pour différencier une fibre « courte » ( $L < 5 \mu\text{m}$ ) d'une fibre « longue » ( $L > 5 \mu\text{m}$ ) ne repose pas sur des données scientifiques d'innocuité démontrée, la toxicité des FCA, même si elle reste difficilement appréciable, ne peut pas être exclue ;
- au vu des techniques de mesurage existantes et de la présence systématique de fibres d'amiante de longueur supérieure à 5  $\mu\text{m}$  lors de toute activité professionnelle liée à l'amiante au poste de travail, la VLEP qui sera proposée couvrira indirectement un éventuel risque sanitaire lié aux FCA. Il est donc proposé de ne pas comptabiliser ces fibres dans les mesures d'exposition en milieu de travail ;

Le CES estime donc nécessaire de réévaluer la VLEP actuellement fixée pour l'amiante afin de tenir compte de l'effet cancérigène des FFA.

Après analyse de l'ensemble de la littérature, et en l'état actuel des données disponibles, le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » considère que :

- aucun seuil d'effet sanitaire ne pouvant être mis en évidence, au regard de la cancérogénicité avérée des fibres d'amiante chez l'homme, il est nécessaire de considérer que la toxicité de ces fibres s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil ;
- les données disponibles sur la cancérogénicité de l'amiante sont suffisantes pour élaborer des relations dose-effet aux faibles doses et calculer les excès de risque unitaire correspondants.

Dans ces conditions et conformément à sa méthodologie de travail, le CES fait le choix de ne pas recommander de valeurs pour la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle aux fibres d'amiante mais d'évaluer les risques individuels additionnels de cancer, en prenant en compte à la fois les risques de cancer de poumon et de mésothéliome.

Après analyse de l'ensemble des calculs d'excès de risques sanitaires disponibles dans la littérature et en considérant des scénarii d'exposition professionnelle, le CES a choisi de retenir le modèle de l'Inserm car :

- il a l'avantage de s'appuyer sur des données de mortalité française ;
- il retient des hypothèses simples et faciles à comprendre ;
- la supériorité du modèle plus élaboré de Hodgson et Darnton n'a pu être démontrée au regard des limites et incertitudes associées à chacun de ces modèles.

Cependant, le CES a fait l'exercice de recalculer les excès de risque unitaires pour s'assurer que les estimations issues du modèle de l'Inserm sont en concordance avec celles du modèle de Hodgson et Darnton.

L'application du modèle Inserm, qui considère une population de travailleurs exclusivement masculine et une exposition majoritaire à la variété de fibres chrysotile (fibre d'amiante considérée comme ayant le potentiel cancérogène le moins fort), avec un scénario d'exposition continue à l'amiante (40 heures/semaines et 48 semaines/an soient 1920 heures par an) de l'âge de 20 à 65 ans, conduit ainsi à : un excès de risque de mortalité par mésothéliome ou par cancer du poumon rapporté à la population des travailleurs français de :

- $10^{-4}$  pour une concentration d'exposition de  $3.10^{-3}$  f/ml ;
- $10^{-5}$  pour une concentration d'exposition de  $3.10^{-4}$  f/ml ;
- $10^{-6}$  pour une concentration d'exposition de  $3.10^{-5}$  f/ml.

Etant donné qu'il n'a pas été mis en évidence d'aspects quantitatifs sur une toxicité aiguë liée aux fibres d'amiante, la fixation d'une VLCT n'est pas recommandée.

En l'absence de données de pénétration par voie cutanée pour les fibres d'amiante, l'attribution d'une mention « Peau » n'est pas retenue.

Enfin le CES tient à rappeler que:

- le principe ALARA<sup>6</sup> (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- dans la mesure où les données disponibles ne permettent ou ne justifient pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min<sup>7</sup> afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes périodes d'exposition.

En ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesure des expositions, le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » considère qu'aucune des méthodes MOCP<sup>8</sup>, MEBA<sup>9</sup>, META<sup>10</sup> indirecte et META directe ne convient parfaitement pour mesurer l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante surtout les plus fines d'entre elles aux fins de comparaison aux VLEP.

Une adaptation des méthodes META par voie indirecte (afin de s'affranchir du risque de perte de fibres et de modification de leur répartition granulométrique au cours de la phase de préparation) ou META par voie directe (afin d'obtenir lors du prélèvement une répartition optimale du dépôt sur le filtre) devrait permettre à terme de rendre ces méthodes valides pour une mise en œuvre en milieu professionnel afin d'évaluer l'exposition des opérateurs aux fibres d'amiante quel que soit leur caractère dimensionnel.

Maisons-Alfort, le 28 mai 2009

Au nom des experts du CES

François Paquet, président du CES



---

<sup>6</sup> As Low As Reasonably Achievable

<sup>7</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

<sup>8</sup> Microscopie optique à contraste de phase

<sup>9</sup> Microscopie électronique à balayage analytique

<sup>9</sup> Microscopie électronique à transmission analytique

## **Préambule**

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil supérieur de prévention des risques professionnels (CSPRP) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture (CNSHTA). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Deux types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

Ces deux types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en  $\text{f}/\text{cm}^3$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

## **Abréviations**

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists

ADN : acide désoxyribonucléique

AFNOR : association française de normalisation

CES : comité d'experts spécialisés

CSLEP : comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CE : Commission européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)

EINECS : european inventory of existing commercial substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : european list of notified substances (liste européenne des substances notifiées)

FCA : Fibres courtes d'amiante

FFA : Fibres fines d'amiante

FRp : Fibres réglementaires en milieu professionnel

GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HSE : health and safety executive (Grande-Bretagne)

IC: Intervalle de confiance

IDLH : immediately dangerous to life or health (valeurs définies par le NIOSH)

INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)

LOAEL : lowest observed adverse effect level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : limit of detection (limite de détection)

LOQ : limit of quantification (limite de quantification)

MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)

MEBA : Microscopie électronique à balayage analytique

META : Microscopie électronique à transmission analytique

MOCP : Microscopie optique à contraste de phase

MDHS : methods for the determination of hazardous substances (methods définies par le HSE)

NIOSH : National institut for occupational safety and health (USA)

NOAEL : No observed adverse effect; dose maximale sans effet néfaste observé

NOEC : No observed effect concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OSHA : occupational safety and health administration (USA)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : poids moléculaire

PNSM : programme national de surveillance du mésothéliome

ppm : parties par millions

REL : Recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)

RR : Risque relatif

SCOEL : scientific committee for occupational exposure limits (ou CSLEP en français)

STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)

TSH: Thyroid Stimulating Hormone (hormone thyroïdienne)

TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

## **Glossaire**

BMD : (Benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé a priori (généralement 1, 5 ou 10 %), calculée à partir de la relation dose – réponse chez l'animal ou l'homme.

ERU (Excès de risque unitaire): Probabilité pour un individu de développer un cancer lié à une exposition égale, en moyenne sur sa durée de vie, à une unité de dose de la substance toxique.

Exemple ERU =  $10^{-5}$  est la probabilité supplémentaire de 0,00001 par rapport au risque de base de contracter un cancer lié à l'exposition étudiée.

ERI (Excès de risque individuel) = ERU x CI. Il s'agit de du produit de l'ERU et de la dose reçue par un individu. C'est d'un point de vu théorique la probabilité supplémentaire d'observer l'effet néfaste lié à l'agent étudié chez un individu.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VME 8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

## **Avant-propos**

Le but initialement assigné aux rédacteurs de ce rapport était essentiellement d'apprécier au regard des travaux effectués par le Groupe de travail Afsset sur la toxicité des fibres fines/fibres courtes d'amiante (Afsset, 2005 ; Afsset, 2008)— les éléments suivants :

- la pertinence de la VLEP-française actuelle ( $0,1 \text{ f/cm}^3$  sur 1 heure) ; sachant que cette limite exclut du comptage aussi bien les fibres courtes d'amiante : FCA que celles fines : FFA ;
- la cohérence de la VLEP actuelle au regard de l'expertise réalisée et des différentes variétés d'amiante en étudiant une éventuelle toxicité différentielle fonction du type d'amiante (chrysotile versus amphiboles).
- L'évaluation des différentes méthodes de mesurage et leur adaptation pour tenir compte du caractère dimensionnel des fibres d'amiante (longues, fines, courtes)

Bien évidemment des précisions sur des éléments d'information générale sur l'amiante et ses effets sur la santé sont incontournables pour le déroulement de l'argumentation. Ils sont rappelés dans ce rapport à chaque fois que cela est nécessaire pour la compréhension de l'exposé.

Ce rapport n'a pas pour but de décrire toutes les publications relatant les effets sur la santé découlant d'une exposition professionnelle à l'amiante, cancérigène avéré pour l'Homme. Les principaux effets des expositions à l'amiante sur la santé humaine, c'est-à-dire asbestose, atteintes pleurales bénignes, cancer broncho-pulmonaire et mésothéliome sont bien établis et ne sont pas discutés dans ce rapport.

A noter que le Centre international de recherches sur le cancer (CIRC) a reconnu le 24 mars 2009, deux nouveaux cancers –celui du larynx et des ovaires- comme pouvant être induits par une exposition aux fibres d'amiante. Au regard des données scientifiques disponibles, le CIRC a conclu à «l'évidence suffisante» du lien entre l'exposition à l'amiante et ces deux cancers. Ces résultats n'étant publiés officiellement dans « Lancet Oncology » qu'au mois de mai 2009 et la mise à jour officielle de la monographie sur l'amiante, n'étant prévue par le CIRC qu'en 2010, le groupe d'experts Afsset n'a pas pu tenir compte de ces nouvelles données.

## **PARTIE A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé**

# 1 Consensus sur les définitions

De façon à pouvoir être clair sur les différentes classes dimensionnelles de fibres qui seront traitées dans la suite de ce rapport, il est souhaitable d'introduire un certain nombre de définitions.

## 1.1 Définition d'une fibre

Pour rappel, une fibre se définit comme une particule ayant un rapport longueur/diamètre  $> 3/1$  (« aspect ratio », ou facteur de forme) et des côtés approximativement parallèles. Le rapport  $L/d > 3/1$  est essentiellement basé sur un consensus établi par les hygiénistes. Les minéralogistes préfèrent souvent utiliser un rapport  $5/1$ , voire  $10/1$ , pour définir une structure fibreuse.

## 1.2 Définition d'une fibre OMS

Les caractéristiques des fibres prises en compte pour la mesure de la concentration en nombre de fibres dans l'air par MOCP sont définies par une méthode OMS de référence. Ainsi cette méthode harmonisée définit une fibre comme toute particule solide, naturelle ou artificielle, allongée à bords parallèles ayant un diamètre inférieur à  $3 \mu\text{m}$ , une longueur supérieure à  $5 \mu\text{m}$  et un rapport longueur sur diamètre supérieur à 3. Notons que la résolution du microscope optique limite l'observation à des fibres de diamètre  $> 0,25 \mu\text{m}$ . Les fibres OMS sont fréquemment qualifiées de fibres alvéolaires dans la littérature (« respirable » dans la terminologie anglaise). Cette assimilation peut être interprétée de manière erronée car les dimensions des fibres susceptibles de se déposer dans les alvéoles ne se limitent pas à celles définies selon les critères de l'OMS et incluent notamment les fibres de longueur inférieure à  $5 \mu\text{m}$  (Inserm ; 1997).

A noter que les fibres mesurées en hygiène du travail (FRp) répondent à la définition d'une fibre OMS.

## 1.3 Fibres courtes/fines d'amiante : FCA/FFA

Pour la suite de ce rapport, le CES « VLEP » a choisi d'adopter les définitions des fibres retenues par le groupe de travail Afsset (Afsset, 2008).

Une FCA est définie par une longueur inférieure à  $5 \mu\text{m}$ , un diamètre inférieur à  $3 \mu\text{m}$  et un rapport longueur/diamètre supérieur à 3. En pratique et d'après le rapport L/D retenu, le diamètre n'excédera pas  $1,67 \mu\text{m}$ . A l'heure actuelle, les FCA ne sont pas prises en compte lors de mesures réglementaires réalisées en hygiène du travail ou en environnement général. Il n'existe pas de définition consensuelle des dimensions des fibres « courtes » ou « longues », y compris dans les travaux expérimentaux. Une limite de  $5 \mu\text{m}$  de longueur est fréquemment évoquée mais elle n'est pas internationalement retenue pour l'analyse comparative de la toxicité en fonction de paramètres dimensionnels. Cette limite de  $5 \mu\text{m}$  a été choisie arbitrairement par la communauté scientifique et les gestionnaires dans les années 1960 pour sa commodité de mise en œuvre concernant les analyses métrologiques en microscopie optique.

Une FFA est définie comme toute particule d'amiante présentant une longueur supérieure à  $5 \mu\text{m}$ , un diamètre inférieur à  $0,2 \mu\text{m}$  et un rapport longueur/diamètre supérieur à 3. A l'heure actuelle, les FFA sont uniquement prises en compte lors de mesures réglementaires en environnement général. Pour les FFA, la limite de  $0,2 \mu\text{m}$  de diamètre pour définir cette classe granulométrique correspond à la limite de résolution de la microscopie optique. Cette limite

n'est pas internationalement retenue pour l'analyse comparative de toxicité en fonction des paramètres dimensionnels.

## 2 Informations générales

### 2.1 Identification

#### 2.1.1 Dénominations et compositions chimiques des différents types d'amiante

Le terme « amiante » désigne une variété de silicates hydratés formés naturellement au cours du métamorphisme des roches. Une opération mécanique appropriée transforme ces silicates en fibres minérales utilisables industriellement.

On distingue deux variétés d'amiante : la serpentine et les amphiboles.

Le minéral à structure cristalline de la roche serpentine est communément nommé chrysotile. Les amphiboles comprennent cinq espèces distinctes : anthophyllite, amosite, crocidolite, actinolite et trémolite, chacune différant de l'autre par sa composition chimique (Inserm, 1997) (tableau I).

**Tableau I : Les différentes variétés et espèces d'amiante (d'après Kirk – Othmer, 1978)**

Espèces	N° CAS	Variété	Composition chimique
Chrysotile	12007-29-5	Serpentine	$3\text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Anthophyllite	17068-78-9	Amphibole	$7\text{MgO} \cdot 8\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Amosite	12172-73-5	Amphibole	$11\text{FeO} \cdot 3\text{MgO} \cdot 8\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Actinolite	13768-00-8	Amphibole	$2\text{CaO} \cdot 4\text{MgO} \cdot \text{FeO} \cdot 8\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Trémolite	14567-73-8	Amphibole	$2\text{CaO} \cdot 5\text{MgO} \cdot \text{FeO} \cdot 8\text{SiO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Crocidolite	12001-28-4	Amphibole	$\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Fe}_3\text{O}_3 \cdot \text{FeO} \cdot 8\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

#### *Variations de composition, impuretés*

La composition chimique du chrysotile varie légèrement suivant les gisements par rapport à la composition idéale de  $\text{Mg}_3(\text{Si}_2\text{O}_5)(\text{OH})_4$  avec 37-44 % de  $\text{SiO}_2$ , 39-44 % de  $\text{MgO}$  et 12-15 % d' $\text{H}_2\text{O}$ . Le minéral est souvent accompagné d'impuretés liées à des substitutions ou à des inclusions macroscopiques pouvant représenter 20 % en masse, parfois plus. Le fer et l'aluminium sont les impuretés les plus courantes ; les autres sont le calcium, le chrome, le nickel, le manganèse, le sodium et le potassium.

Les compositions chimiques des amphiboles sont plus complexes et plus variables que celle du chrysotile. Les cations dominants sont  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Na}^+$ , et  $\text{Ca}^{2+}$  (cf tableau II)

**Tableau II : Compositions chimiques typiques des amphiboles (d'après Kirk-Othmer, 1978)**

	Crocidolite %	Amosite %	Anthophyllite %	Actinolite %	Trémolite %
SiO <sub>2</sub>	49-53	49-53	56-58	51-52	55-60
MgO	0-3	1-7	28-34	15-20	21-26
FeO	13-20	34-44	3-12	5-15	0-4
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	17-20	-	-	0-3	0-0.5
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0-0.2	-	0.5-1.5	1.5-3	0-2.5
CaO	0.3-2.7	-	-	10-12	11-13
K <sub>2</sub> O	0-0.4	0-0.4	-	0-0.5	0-0.6
Na <sub>2</sub> O	4-8.5	trace	-	0.5-1.5	0-1.5
H <sub>2</sub> O	2.5-4.5	2.5-4.5	1-6	1.5-2.5	0.5-2.5

D'autres impuretés, en particulier de nature organique, peuvent apparaître, aussi bien pour le chrysotile que les amphiboles, au cours du transport ou de la transformation industrielle.

### 2.1.2 Structure cristalline

La structure cristalline d'une fibre détermine la forme et la taille des fibres.

L'expertise collective de l'Inserm (Inserm, 1997) précise que cette structure cristalline est un élément de différenciation important entre le chrysotile et les amphiboles.

La structure cristalline du **chrysotile** se présente en couches ou feuilles superposées. Elle repose sur une couche non limitée de silice (Si<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub> dans laquelle tous les tétraèdres de silice pointent dans la même direction. Sur l'une des faces de cette couche et reliant les tétraèdres de silice, se trouve une couche de brucite (Mg(OH)<sub>2</sub>), dans laquelle deux groupements hydroxyle sur trois sont remplacés par des atomes d'oxygène aux pointes des tétraèdres. Les anomalies de superposition ainsi que les contraintes internes entre les couches incurvent les couches jusqu'à former des cylindres appelés fibrilles.

**Les amphiboles** comportent deux chaînes ou rubans basés sur des unités de Si<sub>4</sub>O<sub>11</sub> séparés par une bande de sept cations formant l'unité de base. Deux groupes hydroxyde sont rattachés au cation central et sont entièrement contenus dans la structure composée d'un empilement de rubans. La liaison entre rubans est chimiquement faible et les cristaux montrent facilement un clivage parallèle aux rubans. Des substitutions isomorphes mineures peuvent également apparaître avec Al<sup>3+</sup>, Ti<sup>4+</sup>, K<sup>+</sup> et Li<sup>+</sup>. Contrairement au chrysotile, les amphiboles ne présentent pas une fibrille unique comme unité structurelle. Toutes les fibres d'amphibole sont droites et ne présentent pas la courbure typique du chrysotile.

### 2.1.3 Propriétés physico-chimiques

Les fibres d'amiante sont des minéraux aux propriétés physiques et chimiques exceptionnelles, qui ne brûlent pas, résistent remarquablement aux diverses agressions chimiques selon les espèces, et présentent une résistance mécanique élevée à la traction. Ces propriétés ont favorisé le développement de l'utilisation des fibres d'amiante sous de multiples formes, pour la fabrication de nombreux produits industriels de grande consommation ou dans la construction des bâtiments (Inserm, 1997).

Plusieurs paramètres physico-chimiques jouent un rôle dans la toxicité des fibres d'amiante, dont la composition chimique, la présence d'impuretés, les caractéristiques dimensionnelles, celles de surface, et la solubilité en milieu biologique (sous l'angle biopersistance).

### 2.1.3.1 Caractéristiques dimensionnelles

Les fibres d'amiante peuvent être très courtes, et beaucoup sont de longueur inférieure à 5 µm. Elles peuvent aussi dépasser plusieurs millimètres (maximum 40 mm et 70 mm, respectivement pour le chrysotile, l'amosite ou le crocidolite).

Le diamètre minimal des fibres isolées de chrysotile est d'environ 0,02 µm. La microscopie électronique montre que la plupart des fibres de chrysotile sont des cylindres creux, dont le rapport longueur sur diamètre (aussi dénommé facteur de forme ou rapport d'élongation) peut atteindre 100:1.

Les diamètres des fibres des amphiboles sont de l'ordre de dix fois plus grands, avec des variations importantes d'une variété à l'autre, d'un gisement à l'autre, etc. (crocidolite 0,06 µm à 1,2 µm, amosite de 0,15 µm à 1,5 µm, et anthophyllite de 0,25 à 2,5 µm).

### 2.1.3.2 Caractéristiques de surface

La surface des fibres peut être considérée selon différents points de vue, par exemple surface géométrique (surface externe des fibres ou faisceaux de fibres, m<sup>2</sup>), surface spécifique (m<sup>2</sup>/g), ou encore surface réactive (surface capable d'interagir avec d'autres molécules, biologiques ou chimiques, ou de produire des espèces actives de l'oxygène) Les fibres peuvent ainsi adsorber des métaux, des macromolécules biologiques, des molécules organiques ; les espèces adsorbées peuvent à leur tour modifier les propriétés de la fibre et sa toxicité.

Les fibres de chrysotile ont une charge de surface positive, alors que pour les amphiboles, elle est négative. Les surfaces spécifiques des amphiboles sont beaucoup plus faibles que celles du chrysotile. La détermination par adsorption gazeuse donne par exemple une surface spécifique de 3 à 15 m<sup>2</sup>/g pour des fibres de crocidolite à comparer à 30-50 m<sup>2</sup>/g pour le chrysotile.

### 2.1.3.3 Autres caractéristiques de l'amiante

Toutes les formes d'amiante résistent aux bases fortes. Le chrysotile est sensible aux acides, même faibles et à la chaleur: les atomes de magnésium sont libérés, laissant un résidu de silice. Les amphiboles présentent une résistance variable aux acides, la crocidolite étant plus résistante que l'amosite.

En dépit de leur grande **résistance thermique**, les différentes formes d'amiante commencent toutes à se décomposer au dessus de 1000 °C. Leur décomposition thermique est progressive et les cinétiques sont propres à chaque espèce. Le chrysotile est complètement déshydroxylé à 800 °C avec formation d'un produit amorphe de nature complexe (forstérite). Les principaux produits de décomposition thermique des amphiboles sont le Na-Fe Pyroxène (inosilicate de NaFe<sub>3</sub>+Si<sub>2</sub>O<sub>6</sub>), la magnétite et la silice en phase vitreuse si la transformation s'effectue en l'absence d'oxygène.

En ce qui concerne les propriétés de **résistance mécanique**, la résistance à la traction varie notablement suivant les espèces d'amphiboles, le chrysotile se trouvant à un niveau intermédiaire. Le classement suivant est admis : crocidolite > chrysotile > amosite > anthophyllite > trémolite > actinolite.

## **2.2 Classifications et tableaux professionnels**

L'amiante est un cancérigène avéré pour l'homme.

Classification européenne (28ème adaptation de la directive 67/548/CE) : Carc. Cat. 1, R45 ; T; R48/23

Régime général : tableaux 30 (affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante ; créé en août 1950, dernière mise à jour par le décret 2000-343 du 14 avril 2000) et 30 bis (cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante ; créé en mai 1996, dernière mise à jour par le décret 2000-343 du 14 avril 2000).

## 3 VLEP existantes

Il est à remarquer que les valeurs limites d'exposition professionnelle aux fibres d'amiante actuelles s'appliquent pour la mesure des fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm, de diamètre inférieur à 3 µm (et supérieur à 0,2 µm en raison de la limite de résolution de la microscopie optique), et de rapport longueur sur diamètre supérieur à 3 (fibres OMS). A titre informatif, les valeurs limites, recensées dans la base Gestis, sont indiquées dans un tableau figurant en Annexe 4.

### 3.1 VLEP européennes

La directive du Conseil 83/477/EEC, modifiée par les directives 91/382/EEC, 98/24/EEC et Directive 2003/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 mars 2003 modifiant la directive 83/477/CEE du Conseil concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à l'amiante pendant le travail, fixe une valeur limite unique pour toutes les formes d'amiante à 0,1 fibre/ml, en valeur moyenne sur 8 heures.

Nature de la valeur limite : contraignante

VLEP-8h : 0,1 fibre/ml

### 3.2 Valeurs limites françaises

Décret n°2006-761 du 30 juin 2006 relatif à la protection des travailleurs contre les risques liés à l'inhalation de poussières d'amiante et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

Nature de la valeur limite : contraignante

VLEP-1h : 0,1 fibre/ml

### 3.3 VLEP américaines

ACGIH TLV-TWA (2000) : 0,1 fibre/ml

NIOSH (REL sur 100 minutes pour un prélèvement de 400 litres ; 2001) : 0,1 fibre/ml

OSHA (PEL sur 8 heures ; 2001) : 0,1 fibre/ml (fibre > 5 µm). L'OSHA (2001) prévoit une VLCT (30 minutes) de 1,0 fibre/ml (applicables dans les secteurs de la construction et de la construction navale).

L'agence pour la sécurité et la santé minière (Mine Safety and Health Administration, MSHA) a fixé des valeurs limites réglementaires (Federal Register, 2008) de 0,1 f/ml (pour une période de référence de 8 heures) et 1 f/ml (pour une période de référence de 30 minutes).

## **4 Résumé de la synthèse du SCOEL**

Pas de synthèse du SCOEL relative à l'amiante.

## 5 Toxicocinétique – Métabolisme

La fraction déposée dans les voies respiratoires est en partie éliminée, dégradée ou transférée vers d'autres organes (translocation). Les mécanismes susceptibles d'intervenir sont nombreux et dépendent notablement des propriétés physico-chimiques des fibres ou de la variété des fibres déposées : dissolution partielle, phagocytose par des macrophages ou d'autres cellules, transport — actif (par exemple par des macrophages ou par l'escalator muco-ciliaire) ou non (par diffusion) — défibrillation (longitudinale), cassure (transversale)...

La communauté scientifique s'accorde sur le fait que les caractéristiques toxicocinétiques et la toxicité des fibres sont en partie liées aux dimensions et à la durabilité des fibres. D'autres paramètres comme la réactivité de surface des fibres (en fonction de leur composition) doivent influencer dans ces mécanismes mais ont été moins étudiés à ce jour (Donaldson and Tran, 2004).

Ce chapitre n'établit pas une revue générale relative aux éléments de toxicocinétique et de métabolisme des fibres d'amiante mais s'intéresse particulièrement aux données spécifiques concernant l'influence des dimensions et plus particulièrement pour les FCA et les FFA. Les éléments sont pour partie extraits du rapport du groupe de travail auquel il est utile de se référer pour une description des études plus exhaustive (Afsset, 2008).

### 5.1 Données toxicocinétiques chez l'homme

Une fois déposées dans le poumon, les fibres d'amiante sont susceptibles de se répartir dans l'organisme (Miserocchi et al, 2008). Elles sont retrouvées notamment dans les ganglions lymphatiques liés au système pulmonaire, dans les reins, le foie, dans l'urine et jusque dans le fœtus, pour les femmes enceintes exposées.

Les données humaines sont difficiles à exploiter (EPA, 2005, p. 6.41) pour plusieurs raisons :

- 1) il n'est pas possible d'obtenir des évaluations de la charge pulmonaire dans le temps puisque seule une autopsie peut le permettre ;
- 2) la technique de conservation des échantillons peut modifier le résultat : il a été montré que plusieurs méthodes de fixation des tissus accélèrent la dissolution des fibres d'amiante;
- 3) les méthodes de préparation et d'analyse des échantillons varient ;
- 4) les possibilités de reconstituer les expositions passées des sujets sont limitées ;
- 5) les sites pulmonaires échantillonnés varient généralement d'un laboratoire à l'autre (or les caractéristiques de dépôt ou de rétention dépendent de la localisation ; cf. Churg et Wood, 1983).

#### 5.1.1 Toxicocinétique pulmonaire des fibres chez l'homme

L'importance des phénomènes d'épuration ne doit pas être négligée dans le cas d'expositions très anciennes et/ou d'expositions exclusives au chrysotile. Une épuration préférentielle des fibres courtes est envisagée par Morgan *et al* (1983) (Mc Donald, 1980). Le chrysotile présente une biopersistance plus faible que les amphiboles et, dans les cohortes exposées principalement au chrysotile pur ou lors d'expositions mixtes chrysotile – amphiboles, on retrouve souvent des proportions importantes d'amphiboles lors de l'analyse des échantillons pulmonaires, même lorsque les plus petites gammes de tailles sont prises en compte. La demi-vie des fibres dans le poumon s'établit en années pour les amphiboles et en mois pour les petites fibres de chrysotile (Churg and Wright, 1994). Albin *et al* (1994) montrent un turn-over relativement rapide pour le chrysotile et beaucoup plus lent pour la crocidolite et la trémolite dans le poumon d'ouvriers issus du secteur de l'amiante ciment et exposés principalement au

chrysotile Il en résulte qu'une faible concentration pulmonaire en fibres de chrysotile ne permet pas d'exclure une exposition antérieure significative (Churg, 1988 ; Pooley and Wagner, 1988). Finkelstein *et* Dufresne (1999) indiquent cependant que la biopersistance du chrysotile dans le poumon de sujets originaires des villes minières du Québec augmente avec la longueur ; la demi-vie des fibres de chrysotile plus longues que 10 µm étant d'environ 8 ans. Des demi-vies de 7 à 8 ans sont rapportées pour la crocidolite dans le poumon des travailleurs exposés à la mine de Wittenoom (De Klerk *et al.*, 1996) et de 20 ans pour l'amosite chez les ouvriers de chantier naval et de l'isolation localisés sur la côte Nord-Ouest des Etats-Unis (Churg and Vedal, 1994).

Concernant les dimensions, dans les échantillons pulmonaires, les FCA sont toujours associées à la présence de fibres longues d'amiante, bien que ces dernières soient parfois en faible pourcentage. Il n'existe pas d'observation ne rapportant que des FCA, les proportions relatives FCA-fibres longues étant toutefois tributaires de la méthodologie analytique. Dans le poumon des travailleurs exposés à la crocidolite à Wittenoom, il y a une très bonne corrélation entre les concentrations en FCA et en fibres longues d'amiante (De Klerk *et al.*, 1996) (fibres  $L < 4 \mu\text{m}$  vs  $L > 4 \mu\text{m}$  :  $r_{\text{pearson}}^{11} = 0.95$ ). Il y a également une excellente corrélation entre les concentrations en fibres "courtes" ( $L < 8 \mu\text{m}$ ) et "longues" ( $L > 8 \mu\text{m}$ ) d'amosite dans le poumon des travailleurs de chantiers navals ou d'isolation localisés sur la côte Nord-Ouest du Pacifique ( $r = 0.99$ ). McDonald *et al.* (2001) rapportent des coefficients de corrélation respectivement de 0.6 et 0.9 entre les concentrations en fibres courtes ( $L < 6 \mu\text{m}$ ), intermédiaires ( $L$  de 6 à 10 µm) et longues ( $L > 10 \mu\text{m}$ ) chez des jeunes adultes atteints de mésothéliomes.

Les caractéristiques granulométriques des fibres dans le tissu pulmonaire, comme dans les prélèvements d'air, sont fortement dépendantes du type de fibre. Les analyses montrent de façon consistante que les diamètres moyens des fibres de chrysotile et de crocidolite sont rarement supérieurs à 0,2 µm, ce qui indique un pourcentage de FFA très élevé. La gradation du diamètre des fibres nues et des fibres centrales de corps asbestosiques en fonction du type d'amiante suit dans la majorité des études la séquence: chrysotile < crocidolite < amosite < trémolite < anthophyllite. Le diamètre a par ailleurs tendance à augmenter avec la longueur des fibres (Case and Dufresne, 1997 ; Case *et al.*, 2000 ; Nayebzadeh *et al.*, 2001).

Des fibres longues d'amiante, et en particulier des fibres d'amphiboles, sont retrouvées dans le poumon de cas exposés au travers d'activités *a priori* ciblées sur des FCA, comme la maintenance de plaquettes de freins réputées ne contenir que du chrysotile (Finley *et al.* 2007). En effet, lors de l'examen au MEBA (fibres  $L \geq 5 \mu\text{m}$ ) du tissu pulmonaire de 10 cas de mésothéliomes pour lesquels la seule exposition connue à l'amiante s'est produite au travers d'un contact aux poussières de freins, un excès en fibres d'amphiboles commerciales a été observé chez 5 des 6 cas avec un contenu en fibres élevé (Butnor *et al.*, 2003). Des corps asbestosiques, et donc des fibres longues, sur chrysotile et trémolite (respectivement 90 % et 10%) sont mis en évidence dans le poumon d'un réparateur de garnitures de freins (Levin *et al.*, 1999). La présence de 25% de fibres longues de chrysotile et de 40 % de fibres longues de trémolite est également rapportée dans le poumon de trois travailleurs exposés lors de la production ou la réparation de freins, tous atteints de cancer broncho-pulmonaire (Churg and Wiggs, 1986).

### 5.1.2 Autres localisations

Comparées au nombre d'études consacrées à la concentration et la granulométrie des fibres retenues dans le poumon, les données biométriologiques à propos de la dissémination des particules, des fibres inhalées dans l'organisme et leur rétention dans des sites extra-pulmonaires sont rares. Les voies de migration transpleurale, lymphatique et systémique ont

---

<sup>11</sup> Terme statistique de mesure de corrélation (dépendance linéaire) entre deux variables.

été évoquées comme voies possibles de dissémination des fibres vers ces sites (Boutin *et al.*, 1996), mais il n'existe actuellement aucune information permettant de déterminer celle qui serait prépondérante.

Chez l'homme, des fibres d'amiante ont notamment été identifiées dans des échantillons de ganglions lymphatiques (Dodson *et al.*, 1990 ; Sebastien *et al.*, 1979), de plèvre pariétale saine ou pathologique (Boutin *et al.*, 1996 ; Suzuki *et al.*, 1991 ; 2005 ; Dodson *et al.*, 1990 ; LeBouffant *et al.*, 1976 ; Sebastien *et al.*, 1980), d'épiploon et de mésentère (Dodson *et al.*, 2000 ; 2001) et dans des échantillons de placenta et de tissus d'enfants mort-nés (Haque *et al.*, 1992 ; 1996 ; 1998).

La migration des fibres d'amiante vers des sites extra-pulmonaires où elles peuvent s'accumuler concerne à la fois les FCA et les fibres longues d'amiante. L'ensemble des études montre de façon consistante que des fibres d'amiante de plusieurs dizaines de  $\mu\text{m}$  peuvent être retrouvées dans des localisations extra-pulmonaires.

Bien que des fibres longues d'amiante, et plus singulièrement des FFA, soient retrouvées au niveau de la plèvre pariétale, la proportion de FCA, en particulier de FCA de chrysotile, y est globalement plus élevée que dans le poumon. Les dimensions des fibres sont respectivement dans la plèvre et dans le poumon de (longueurs moyennes) 2,3  $\mu\text{m}$  et de 4,9  $\mu\text{m}$  (Sebastien *et al.*, 1980), de  $3,82 \pm 0,22 \mu\text{m}$  et de  $4,45 \pm 0,45 \mu\text{m}$  (Boutin *et al.*, 1996). Ceci est confirmé par Dodson *et al.* (2005) et Suzuki *et al.* (2005). Il en est de même pour les fibres retrouvées dans les ganglions lymphatiques (Dodson *et al.*, 2007), où des fibres  $> 5 \mu\text{m}$  peuvent être observées à des taux variables (jusqu'à 100 %).

## 5.2 Données toxicocinétiques chez l'animal

L'analyse des publications concernant la cinétique d'épuration des fibres pour des durées courtes et plus élevées a été réalisée dans le rapport du groupe de travail « fibres courtes et fibres fines d'amiante » (Afsset, 2008). Seules les principales conclusions sont rapportées.

Afin de se rapprocher des conditions d'expositions chez l'Homme, seules les études expérimentales effectuées par inhalation ont été répertoriées. Les travaux dans lesquels les animaux ont été exposés aux fibres d'amiante par instillation intra-trachéale ne sont donc pas mentionnés, mais d'autres rapports les analysent (Inserm, 1997).

Concernant les études à long et moyen termes chez le rat en chambre d'inhalation, pour les amphiboles, la biopersistance des FCA apparaît inférieure à celle des fibres longues (Davis *et al.*, 1986 ; 1996<sup>12</sup> et Wagner, 1990b). La biopersistance des FCA de chrysotile paraît également inférieure à celle des fibres longues (Platek *et al.*, 1985 ; Davis *et al.*, 1996). Sur la base de ces données, les FCA apparaissent moins persistantes que les fibres longues, quel que soit le type d'amiante.

Les études d'exposition à long terme « nose-only », chez le rat, permettant d'évaluer la biopersistance relative de FCA sont limitées à 2 études pour le chrysotile (Hesterberg *et al.*, 1993 ; Bernstein *et al.*, 2006), avec des échantillons de longueurs moyennes très courtes : respectivement de 0,7  $\mu\text{m}$  et 2,87  $\mu\text{m}$  (L moyenne géométrique), et 1,1  $\mu\text{m}$  et 4  $\mu\text{m}$  (L moyenne arithmétique). La valeur des taux de rétention des FCA, comparativement aux autres fibres aboutit à des conclusions contradictoires, ne permettant pas de conclure à la biopersistance relative des FCA par rapport aux autres fibres. Toutefois, les études en chambre inhalation confortent l'hypothèse d'une moindre biopersistance des FCA. D'après les données disponibles pour les amphiboles, l'interprétation se limite au constat que les fibres  $< 5 \mu\text{m}$  sont davantage épurées que les fibres  $> 20 \mu\text{m}$  (Bellmann *et al.*, 2002 et Mc Connell *et al.*, 1994).

---

<sup>12</sup> Données analogues reprises par Cullen *et al.* (2000)

Concernant les études à long terme, chez le hamster, par inhalation, seules deux études (McConnell *et al.*, 1995 ; 1999) sont disponibles, dont une seule évalue les fibres courtes de chrysotile de longueur inférieure à 5 µm (durée de suivi post-exposition définie à 2 mois). Les résultats montrent une légère diminution du nombre de fibres longues (> 5 µm) et une légère augmentation du nombre de FCA (< 5 µm). Ces données seraient compatibles avec l'hypothèse d'une fragmentation transversale des fibres de chrysotile (fragmentations transversales des fibres longues enrichissant ainsi le pourcentage de FCA).

Concernant les études à court terme chez le rat, selon la méthode « nose only », l'analyse des quatre publications relatives aux amphiboles (Musselman *et al.*, 1994<sup>13</sup> ; Hesterberg *et al.*, 1996, 1998b ; Bernstein *et al.*, 2005b) suggère que les FCA présentent une biopersistence inférieure à celle des fibres longues, en accord avec les autres résultats utilisant l'exposition par inhalation. Pour le chrysotile, il existe trois études du même auteur (Bernstein *et al.*, 2004 ; 2005a<sup>14</sup> et 2005b) indiquant une biopersistence augmentée des FCA par rapport aux fibres longues d'amiante.

A la lecture des résultats issus des études expérimentales, il ressort que plusieurs conclusions vont dans le sens d'une plus grande biopersistence des fibres longues, avec toutefois quelques résultats peu différenciés, voire contraires, qui suggèrent que des facteurs autres (concentration des fibres dans l'aérosol, traitement lors de la préparation...) sont susceptibles d'influencer les résultats.

### 5.3 Métabolisation

Les fibres d'amiante ne sont pas métabolisées au sens usuel du terme : elles subissent une évolution dans l'organisme, due notamment à une défibrillation plus ou moins poussée (en particulier le chrysotile), une dissolution partielle (perceptible pour le chrysotile ; Hiroshima et Suzuki (1993), Langer *et al.*, 1972 ; Jaurand *et al.*, 1977 ; pratiquement indiscernable pour les amphiboles), et une rupture des fibres les plus longues en fibres plus courtes.

---

<sup>13</sup> Données analogues reprises par Musselman *et al.* (1994)

<sup>14</sup> Données originales dans Bernstein (2003) complétées pour cette publication

## 6 Toxicité générale

La grande majorité des éléments de ce paragraphe est issue du rapport Afsset (2008).

### 6.1 Notions mécanistiques

Il est important de rappeler les notions actuelles sur les mécanismes de toxicité des fibres d'amiante, afin de replacer le paramètre dimensionnel dans un contexte plus général.

Les études expérimentales montrent que les effets biologiques dépendent des dimensions des fibres et sont liés à leur forme. Ainsi des fibres de plusieurs dizaines de microns de longueur peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires et sont susceptibles de pénétrer dans les cellules épithéliales.

Les fibres sont phagocytées, non seulement par les macrophages, mais également par les cellules épithéliales (bronchiques, alvéolaires et mésothéliales). Il résulte de cette internalisation, une stimulation de la réponse cellulaire au stress, ainsi que des perturbations de la division cellulaire, mises en évidence dans de nombreux travaux. Les perturbations mitotiques sont d'autant plus importantes que l'échantillon comporte davantage de fibres longues. Des études effectuées avec des macrophages ont montré que des fibres de petites dimensions étaient phagocytées par ces cellules, mais que la phagocytose des fibres longues pouvait être limitée. Cette phagocytose « frustrée », au cours de laquelle des facteurs toxiques pouvaient être sécrétés, endommage le milieu environnant. Dans des études récentes, la longueur limite des fibres phagocytées par les macrophages est estimée à environ 20 µm (Moolgavkar et al., 2001 ; Daniel Maxim et al., 2003 ; Turim et Brown, 2003).

Les propriétés de surface des fibres sont un paramètre influençant leur réactivité. Un très grand nombre de travaux a porté sur les propriétés oxydo-réductrices ; elles sont associées à la présence de métaux, en particulier le fer, jouant un rôle de catalyseurs, pour générer des oxydants et des radicaux libres. Ces molécules peuvent provoquer une oxydation des bases de l'ADN. De telles altérations ont été observées dans des cellules épithéliales en culture, exposées à des fibres d'amiante, ainsi que chez l'animal. Ces effets apparaissent plus importants pour les fibres longues, comparativement aux fibres courtes, à quantité pondérale équivalente.

Les propriétés de surface des fibres leur confèrent également la capacité à adsorber des macromolécules biologiques, protéines et ADN, ainsi que des phospholipides. La pré-adsorption de protéines sur les fibres a pour conséquence une modification des interactions entre les fibres et les cellules (Hill et al., 1995).

Les fibres d'amiante peuvent également adsorber certaines molécules organiques. Des hydrocarbures aromatiques polycycliques, HAP ont été détectées à la surface des fibres. L'explication de l'effet multiplicatif du tabac chez les sujets fumeurs exposés à l'amiante, par rapport au risque de survenue de cancer broncho-pulmonaire, pourrait reposer en partie sur l'hypothèse que les fibres peuvent interagir avec les HAP (Kamp et al., 1998).

Enfin, la composition chimique des fibres intervient dans leur résistance à la dissolution ; les différences de composition, mais aussi de structure conduit à une biopersistance plus ou moins élevée. De par les différences de composition, mais aussi de structure, le chrysotile est moins résistant que les amphiboles, en particulier aux pH acides et à la chaleur.

## 6.2 Toxicité chez l'homme

### 6.2.1 Notions générales

Les risques pour la santé sont clairement établis dans des conditions d'exposition professionnelle à l'amiante. Ces arguments proviennent de très nombreux travaux, mettant à contribution tous les types d'étude et toutes les méthodes épidémiologiques : études de cas, études de cohorte et cas-témoins, études « écologiques », analyse de tendance évolutive. Ces travaux ont été menés dans des pays différents et ont concernés des populations et des groupes professionnels extrêmement diversifiés. Les risques sanitaires concernent la pathologie pleurale et pulmonaire non cancéreuse, le risque de cancer du poumon et de mésothéliome de la plèvre et du péritoine (Inserm, 1997).

Les données épidémiologiques, issues notamment de méta-analyses (Nicholson, 1986 ; Inserm, 1997 ; Hodgson et al., 2000) suggèrent que l'exposition aux fibres de chrysotile produit une incidence de cancers moins élevée que l'exposition aux amphiboles, en particulier pour le mésothéliome ; cette affirmation est discutée pour le cancer du poumon. Pour autant, il existe un excès de risque avéré de développer un cancer suite à l'inhalation de fibres de chrysotile.

### 6.2.2 Discussion sur l'influence des dimensions

Une analyse des études épidémiologiques discutant l'influence des dimensions est décrite dans le rapport évoqué en préambule du chapitre (Afsset, 2008).

L'étude des effets sur la santé des expositions professionnelles à des FCA au travers de la littérature épidémiologique reste très parcellaire. En effet, peu d'études mentionnent la présence de FCA, ou a fortiori indiquent la distribution des longueurs de ces fibres. De plus, les quelques études disponibles concernent des secteurs où l'exposition aux FCA est importante mais jamais exclusive, du fait de la présence inévitable de fibres > 5 µm de longueur. Dans le rapport de l'ATSDR (2003), il est ainsi souligné que l'on ne dispose pas de données épidémiologiques valides sur cette question.

L'analyse à partir de données épidémiologiques des éventuels effets des FCA a reposé principalement sur deux approches indirectes possibles. La première s'attache à décrire les données concernant les secteurs industriels, classés en fonction de la connaissance a priori des concentrations en FCA, en privilégiant les secteurs où ces concentrations sont décrites comme étant les plus fortes. La seconde s'intéresse à décrire les différences de risque observées dans certains secteurs industriels à l'aide d'analyses comparatives voire de méta-analyses. En effet, plusieurs hypothèses, dont les critères dimensionnels des fibres, ont été envisagées pour expliquer les différences de mortalité par cancer entre secteurs.

Concernant les FFA, les données épidémiologiques sont encore plus fragmentaires que pour les fibres courtes.

L'analyse des études épidémiologiques est en faveur de l'existence d'un excès de risque de mésothéliome et / ou de cancer bronchique (qui reste à préciser), significatif, dans certains secteurs industriels présentant les plus fortes concentrations en FCA et plus particulièrement dans le secteur des mines. Cependant, l'étude spécifique de la cohorte du secteur textile de Caroline du Sud qui offre la particularité de concerner des travailleurs exposés à des fibres de chrysotile provenant des mines de Québec où a été constituée la cohorte de Mc Donald *et al.* (1980 ; 1993 ; 1997a et 1997b) (mines) mais avec des caractéristiques dimensionnelles supposées différentes (proportion de FFA plus élevée), montre un niveau de risque plus élevé que dans le secteur des mines. A l'inverse, il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque dans le secteur de la maintenance des systèmes de freinage (proportion élevée de FCA associée à une modification des propriétés physico-chimiques), tant pour le mésothéliome que pour le cancer bronchique.

Pour les études positives dans les secteurs d'intérêt à fortes concentrations en FCA, l'excès de risque apparaît plus faible que dans les secteurs comportant une proportion plus importante de

fibres > 5µm. Toutefois, l'interprétation de ces résultats est délicate, en raison de la variété des fibres d'amiante utilisées, de la variation des niveaux d'exposition, de la présence de co facteurs différents selon les secteurs industriels, et enfin de la contamination du chrysotile par des amphiboles à des taux variables selon les cas. La prise en compte inconstante de ces facteurs, et la qualité méthodologique variable des études, ne semblent cependant pas pouvoir totalement expliquer les différences constatées entre secteurs industriels. Une variabilité des distributions granulométriques des fibres d'amiante (notamment les proportions de FCA) entre les secteurs et une toxicité moindre des FCA pourraient constituer une hypothèse plausible pour expliquer les différences d'excès de risque entre ces secteurs. Toutefois, les faibles variations des proportions de FCA observées dans les données acquises au cours de cette expertise pour quelques secteurs industriels suggèrent un effet limité de ces variations granulométriques par rapport aux différences d'effets sanitaires observées en fonction des secteurs industriels.

L'incertitude qui pèse sur les estimations des niveaux d'expositions, le caractère non représentatif des données métrologiques disponibles et la présence, même en faible proportion, de fibres de longueur > 5 µm dans les secteurs où l'excès de risque est plus faible, ne permettent pas toutefois de conclure formellement à l'absence ou à l'existence d'un faible effet cancérogène des FCA.

Les données issues des métaanalyses publiées récemment confortent ces résultats, mettant ainsi en évidence des différences d'excès de risque entre ces différents secteurs industriels, présent dans le secteur minier, mais absent ou faible dans ceux de l'amiante-ciment et de la maintenance des mécanismes de freinage

Les travaux récents de l'EPA (2003) et du NIOSH (Gilbert et al., 2007 ; Stayner et al., 2007), sur la modélisation des relations dose-effet pour le cancer bronchique (et le mésothéliome pour l'EPA), utilisant une matrice emplois-expositions et comportant des données métrologiques en META, apportent des éléments intéressants. La prise en compte des fibres les plus fines permet ainsi d'améliorer significativement l'adéquation des modèles estimant les pentes pour le cancer bronchique et le mésothéliome. Concernant les fibres courtes, les résultats sont moins probants, du fait d'une forte corrélation statistique entre les nombres de fibres des différentes classes de longueur (< ou >= 5 µm). Dans l'étude réalisée pour l'EPA, la prise en compte des fibres de longueur < 5 µm n'améliore pas l'adéquation du modèle et les auteurs considèrent que celles-ci ne doivent pas être prises en compte dans l'estimation des relations dose-effets. La question de la définition d'une classe dimensionnelle la plus représentative des effets sur la santé des fibres d'amiante reste donc posée, même si les données de l'EPA (fibres L > 10 µm et D < 0,4 µm) apportent des éléments nouveaux.

Au final, la toxicité des FCA évaluée d'un point de vue épidémiologique ne peut être écartée, bien que certains auteurs considèrent que celle-ci est nulle. L'existence d'un effet non nul, mais faible des FCA apparaît ainsi comme une hypothèse conservatrice. En ce qui concerne les FFA, les données récentes, bien que peu nombreuses, confirment l'existence d'un effet cancérogène important.

## 6.3 Toxicité chez l'animal

### 6.3.1 Généralités et questions méthodologiques

De manière analogue aux données humaines, de nombreuses études *in vivo* et *in vitro* démontrent le caractère génotoxique et cancérogène des fibres d'amiante. Il existe des revues (Inserm, 1997 ; CIRC, 1977) sur le sujet et l'objectif de ce chapitre, encore une fois, est de discuter plus spécifiquement des résultats concernant l'influence des paramètres dimensionnels sur la toxicité des fibres d'amiante. Les éléments sont pour la plupart extraits du rapport Afsset (2008).

Dans les études expérimentales, il est théoriquement possible de connaître avec précision les données portant sur l'exposition et la biométrie pulmonaire. Il faut toutefois rappeler quelques éléments modulant l'interprétation des résultats.

### 6.3.1.1 Préparation des échantillons pour l'expérimentation animale

Les échantillons de fibres doivent être préparés pour être inhalables par l'animal ; cependant, il est difficile de n'obtenir que des fibres courtes, et les méthodes de préparation sont susceptibles de modifier les caractéristiques physico-chimiques (Wagner, 1990a).

Dans le cas de l'amiante, des lots ont été préparés dans cet objectif [International Union Against Cancer (UICC), National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) et différentes sources industrielles] ; cela permet une meilleure comparaison entre les études réalisées par différentes équipes pour des effets biologiques variés. Toutefois, ces mêmes échantillons ont pu être traités et contaminés (par des métaux par exemple), et voir ainsi leurs propriétés physico-chimiques modifiées.

### 6.3.1.2 Modalités d'exposition des animaux

Les animaux ont été exposés en chambre d'inhalation (études anciennes) ou « nose only » (études plus récentes) ; des méthodes d'instillation intra-trachéale ou d'inoculation intracavitaire ont également été employées, chacune avec ses avantages et ses inconvénients respectifs.

### 6.3.1.3 Evaluation de l'exposition des animaux

La comparaison des données d'évaluation de l'exposition des animaux entre publications est difficile en raison de l'hétérogénéité des méthodes de mesures des fibres utilisées (MOCP, MEB, MET) ; par ailleurs, la limite du dénombrement des fibres de longueur supérieure à 5 µm n'a pas toujours été appliquée, car elle n'a pas de justification scientifique.

De plus, la sélection des fibres d'un échantillon « brut » destiné à retenir les fibres inhalables par l'animal produit un échantillon dont les propriétés peuvent différer de celles des particules de l'air ambiant en environnement professionnel ou général.

### 6.3.1.4 Nombre d'animaux exposés et exploitation statistique des résultats

De nombreux travaux, notamment anciens, ont utilisé un nombre restreint d'animaux. De ce fait, l'augmentation de la fréquence de tumeurs par rapport aux animaux contrôles n'est pas toujours statistiquement significative, par manque de puissance.

## **6.3.2 Discussion sur l'influence des dimensions**

### 6.3.2.1 Etudes par implantation dans la plèvre des rats

Différents travaux, notamment ceux de l'équipe de Stanton (Stanton et al, 1972, 1977, 1981), ont mis en évidence une plus faible toxicité des fibres courtes par rapport à des fibres longues. De nombreux échantillons de fibres de nature et structures diverses ont été implantés dans la plèvre de rats, et les fibres réparties dans 34 classes granulométriques en fonction de leurs longueurs et de leurs diamètres. Chez les animaux traités, le pourcentage de mésothéliomes allait de 0 % à 72,4 % (environ 30 rats par essai). Les 34 catégories de dimensions ont été regroupées en 11 catégories et les coefficients de corrélation calculés entre classe granulométrique et nombre de mésothéliomes. La meilleure corrélation était obtenue avec le nombre de fibres mesurant moins de 0,25 µm de diamètre et plus de 8 µm de longueur (« fibres de Stanton ») ; une corrélation relativement bonne était encore observée dans d'autres catégories, pour des diamètres jusqu'à 1,5 µm et des longueurs supérieures à 4 µm. Des corrélations n'ont pas été observées pour les fibres ≤ 4 µm de longueur et > 1,5 µm de diamètre.

Dans ces travaux, les points suivants apparaissent déterminants :

- La démonstration d'un potentiel tumorigène dépendant des dimensions des fibres indépendamment de leur structure et de leur chimie (cette observation n'excluant pas un rôle de ces deux paramètres).
- L'existence d'observations aberrantes, pour des raisons mal définies.

- L'expérimentation portait sur le rat, espèce considérée ultérieurement comme moins sensible aux fibres, du moins par inhalation, par rapport à l'homme.

Les données de l'équipe de Stanton ont été re-analysées par d'autres (Bertrand et Pézerat, 1980 ; Oehlert, 1991). Le nombre de « fibres de Stanton » pourrait être un meilleur indicateur du risque que le facteur « moyenne de la dimension des fibres ». Des études ultérieures ont comparé les effets d'échantillons de fibres d'amiante « longues » et « courtes ». Davis et al (1986, 1988) ont montré que les fibres courtes sont capables d'induire des tumeurs à doses élevées, avec des temps d'induction plus élevés. L'échantillon « fibres courtes » comportait cependant des fibres de longueur supérieure à 5 µm, qui ont pu jouer un rôle dans les différences de réponse. Une analyse statistique des données par Berman et al (1995) conclut qu'aucune mesure univariée ne permet de décrire correctement la réponse tumorale, même si la prise en considération de la concentration en fibres > 20 µm de long présente la meilleure corrélation. Une analyse multivariée suggère que les fibres d'amiante de longueur inférieure à 5 µm n'ont pas de potentiel cancérigène ; que celles qui sont soit fines (diamètre < 0,3 µm), soit épaisses (diamètre ≥ 5 µm) ont un potentiel positif, lequel augmente avec la longueur.

L'importance du nombre de « fibres de Stanton » ( $L > 8 \mu\text{m}$  ;  $d < 0,25 \mu\text{m}$ ) a été mentionnée dans d'autres articles où des fibres d'amiante étaient injectées par voie intra-pleurale (Monchaux et al, 1981 ; Jaurand et al, 1987 ; Van der Meeren et al, 1992). Le rôle potentiel d'autres paramètres dans la toxicité des fibres a été recherché : il a été observé que la modification des caractéristiques physico-chimiques des fibres était susceptible de modifier la relation entre le nombre de fibres retrouvées au niveau du poumon et le potentiel cancérigène. Dans une étude portant sur divers échantillons de chrysotile, des potentiels tumorigènes différents pouvaient en outre s'expliquer par une différence de composition chimique des fibres (Monchaux et al, 1981) ; toutefois, les dimensions de fibres et la surface spécifique sont également modifiées.

#### 6.3.2.2 Etudes par instillation intra-trachéale

Bien d'autres travaux ont comparé des échantillons comportant une proportion plus ou moins importante de fibres longues. Le potentiel fibrosant des fibres longues a été confirmé après instillation intra-trachéale de chrysotile chez le rat (Lemaire et al, 1985) ou de crocidolite chez la souris (Adamson et Bowden, 1987 ; Adamson et al, 1993), sans pour autant exclure un potentiel fibrosant des FCA pour des expositions importantes et durables. Wagner (1990a, 1990b) a comparé l'incidence des tumeurs pulmonaires induites chez le rat après inhalation de fibres de crocidolite ou d'ériónite (échantillons « courts » ou « longs » dans les deux cas) ; là encore, les échantillons « courts » sont peu ou pas actifs ; il en est de même pour les mésothéliomes après inoculation intra-pleurale.

#### 6.3.2.3 Etudes par instillation intra-péritonéale

Plusieurs études ont exploré les effets induits sur des souris par l'administration intra-péritonéale de doses uniques de fibres longues ou courtes d'amosite (Goodlick et Kane 1990 ; Donaldson et al 1991 ; 1989). Les fibres longues induisaient des réactions inflammatoires locales marquées, comparativement aux FCA. Si une dose unique de FCA semble sans grand retentissement inflammatoire, des doses successives semblent majorer les réactions. Dans ces expériences, les fibres longues d'amiante et les FCA ont été injectées à nombre égal (respectivement 480 µg et 120 µg).

De même, la prolifération cellulaire a été évaluée par l'incorporation de thymidine tritiée (Adamson et Bowden, 1987 ; Adamson et al, 1993). Une augmentation du pourcentage de cellules pulmonaires positives était observée chez les souris traitées, faible et transitoire pour les FCA, moins transitoire et plus marquée pour les fibres longues, par rapport à des contrôles. Des résultats similaires étaient obtenus par l'observation de cellules sous pleurales et de cellules mésothéliales pleurales.

Enfin, Davis et al (1991a et b) ont comparé les effets de six échantillons de trémolite après injection intra-péritonéale chez le rat. Ces échantillons étaient constitués soit de fibres « asbestiformes » (3 échantillons), soit de fragments avec des rapports d'élongation (longueur

sur diamètre) supérieurs à 3 (3 échantillons). Ces derniers étaient les moins tumorigènes, mais l'un d'eux provoquait un taux élevé de mésothéliomes. Les auteurs ont trouvé que la meilleure corrélation entre le risque de mésothéliome et le logarithme du nombre de fibres, en fonction de leurs dimensions, concernait les fibres de longueur > 8 µm et de diamètre < 0,25 µm (fibres Stanton). Des échantillons contenant un faible nombre de fibres longues et fines produisaient un pourcentage élevé de mésothéliomes. Ces résultats conduisent donc les auteurs à s'interroger sur le rôle cancérigène potentiel des fragments de clivage.

#### 6.3.2.4 Etude par inhalation

Platek et al (1985) ont exposé des rats et des singes par inhalation pendant 18 mois à de faibles concentrations de chrysotile (1 mg/m<sup>3</sup>) chez le rat et le singe ; la longueur médiane des fibres était de 0,67 µm. Seulement 0,66 % des fibres présentaient une longueur supérieure à 5 µm (détermination par MOCP). Dans ces conditions, il n'a pas été observé de fibrose, ni de tumeur pulmonaire. Après 11,5 années sans exposition, la moyenne géométrique des longueurs des fibres pulmonaires chez les 9 singes suivis (59 échantillons examinés) était de 3,5 µm, 35 % des fibres étant plus longues que 5 µm. Des corps asbestosiques ont été observés, mais aucune fibrose (Stettler et al., 2008).

Finalement, les résultats obtenus chez ces primates concernent une exposition à une faible concentration en fibres fortement broyées de chrysotile, et après une durée d'exposition relativement courte par rapport à une exposition humaine. Les auteurs considèrent que les retombées de ces résultats, à savoir l'absence de toxicité de ces fibres de chrysotile, sont limitées et doivent être considérées dans le contexte de l'étude.

#### 6.3.2.5 Etude in vitro

Dans la littérature, des études ont comparé les effets d'échantillons de différentes dimensions sur des cellules en culture. Les résultats sont difficilement interprétables mais les données indiquent cependant une amélioration de la corrélation entre la cytotoxicité des fibres et l'augmentation de la longueur ou la diminution du diamètre (Brown et al., 1986 ; Goodglick et Kane, 1990 ; Hart et al., 1994).

Un travail a porté sur la détection d'anomalies mitotiques, sur cultures de cellules mésothéliales pleurales de rat exposées à différents types de fibres. Les résultats ont montré que la production d'anaphases/métaphases anormales dépendait du nombre de fibres correspondant aux critères définis par Stanton ( $L > 8 \mu\text{m}$   $d \leq 0,25 \mu\text{m}$ ), présents dans l'échantillon (Yegles et al., 1995). De ces résultats, on constate que le paramètre de la longueur n'est pas le seul qui explique les effets observés car le nombre de fibres de même catégorie de longueur entre les échantillons dits positifs et négatifs est parfois très voisin.

#### 6.3.2.6 Etude de biopersistance

Les principaux résultats sous l'angle de la toxicocinétique sont décrits au chapitre 5.2. Si la biopersistance, en tant que telle, est un paramètre critique du potentiel toxique des fibres, il y a quelques arguments pour considérer que l'impact en termes de toxicité d'une fibre courte sera moindre que celui d'une fibre longue. Toutefois, compte tenu de la répartition numérique des fibres dans les différentes classes granulométriques, au sein d'un échantillon, il faut aussi considérer que le nombre de fibres courtes en rétention dans le poumon est toujours en large excès, par rapport aux fibres longues. Cela a pour conséquence, une dose de fibres courtes très supérieure à celle des fibres longues. Cette différence est à prendre en compte pour apprécier un effet toxique.

L'interprétation des résultats reste néanmoins limitée notamment en raison des points suivants :

1. la préparation des échantillons, comme évoqué tout au long de cette partie, est susceptible de modifier les caractéristiques physico-chimiques des fibres d'amiante rendant ainsi difficile l'interprétation et surtout la comparaison des résultats d'une étude à l'autre (notamment pour le même type d'amiante).

2. l'analyse métrologique reste entachée d'une grande variabilité et certains auteurs utilisent des techniques analytiques différentes (MEBA vs META).
3. les durées d'exposition et les durées de suivi post-exposition peuvent différer d'une étude à l'autre et accentuent ainsi les difficultés de comparaison entre les publications.
4. le nombre restreint de données comparant les FCA et les fibres longues d'amiante ainsi que les résultats contradictoires limitent l'interprétation de la biopersistance...

En conclusion, il ressort qu'il est impossible d'exploiter les résultats issus des études expérimentales concernant la biopersistance pour apprécier la dangerosité des FCA par rapport à celle des fibres longues (longueur supérieure à 5 µm).

### 6.3.3 Discussion sur l'influence des autres paramètres

Le potentiel toxique des fibres d'amiante résulte d'une combinaison de paramètres limitant ainsi l'interprétation des résultats portant uniquement sur l'influence des dimensions des fibres.

De nombreux travaux ont porté sur le rôle des propriétés physico-chimiques des fibres, susceptibles de moduler leur réactivité sur le milieu biologique. La composition apparaît déterminante et intervient dans leur résistance à la dissolution. De par les différences de composition, mais aussi de structure, le chrysotile est moins résistant que les amphiboles, en particulier aux pH acides et à la chaleur. Les différents résultats obtenus à l'aide de fibres modifiées (chimique ou adsorption de molécules biologiques...) qui montrent une dépendance de la réponse biologique avec les caractéristiques des fibres illustrent bien la relation entre les caractéristiques physico-chimiques des fibres et leurs effets. Les autres paramètres incluent notamment la réactivité de surface, la capacité des fibres à adsorber d'autres molécules...

Ainsi, si les dimensions sont un paramètre mesurable permettant de lier des variables quantitatives entre les fibres et la réponse biologique, on sait que ce paramètre dimensionnel ne reflète pas, à lui seul, tout le potentiel de toxicité des particules. La toxicité des fibres résulte en fait de plusieurs paramètres qui varient de manière non indépendante (par exemple, réduction de la taille susceptible d'être associée à une modification de la réactivité de surface, de l'état d'agrégation ; traitement chimique aboutissant à une augmentation de la surface spécifique ; interaction avec des macromolécules biologiques...).

En conclusion, le potentiel toxique des fibres ne peut donc seulement être pensé en termes de dimensions des fibres, même si ce paramètre paraît à lui seul, dans de nombreuses situations expérimentales, être un bon évaluateur de la réponse biologique (Afsset, 2008).

***En conclusion des nombreuses études animales analysées, il apparaît que pour :***

#### **Les fibres fines d'amiante**

Le rapport Afsset (2008) souligne le faible pourcentage de FFA présentes au sein des échantillons testés dans les études expérimentales. Ainsi, il paraît difficile d'interpréter catégoriquement les données mais il est vrai qu'une convergence de résultats indique une toxicité des FFA chez l'animal. Ainsi, les études comparatives entre des échantillons contenant plus ou moins de FFA indiquent que les échantillons contenant un pourcentage plus élevé de cette classe étaient les plus actifs. Les analyses statistiques ont associé la plus forte probabilité de tumeurs à des classes représentatives des FFA.

#### **Les fibres courtes d'amiante**

L'ensemble des résultats portant sur la recherche des classes granulométriques les plus représentatives du potentiel cancérogène des fibres d'amiante montre que les fibres longues sont plus actives que les fibres courtes et que les fibres « courtes » sont : soit moins, soit non actives, comparativement aux fibres longues.

Il est à noter que, malgré une convergence entre les études pour définir une dépendance des effets avec les paramètres dimensionnels et la réactivité de surface, les résultats portant sur la clairance des fibres, en fonction des dimensions, sont parfois divergents entre les études,

faisant apparaître une demi-vie relative des fibres courtes soit supérieure, soit inférieure à celle des fibres longues (le plus souvent inférieure).

Certains résultats expérimentaux chez l'animal ou sur cultures cellulaires indiquent une toxicité d'échantillons constitués majoritairement de fibres courtes d'amiante ( $L < 5 \mu\text{m}$ ) notamment en cas d'exposition à des doses élevées ou en cas d'expositions répétées. Toutefois, les échantillons de fibres courtes sont quasi systématiquement associés à un pourcentage résiduel de fibres longues et l'augmentation des doses s'accompagne d'une augmentation du nombre absolu de fibres longues.

Concernant les études expérimentales sur la biopersistance, il ressort qu'il est impossible d'exploiter les résultats disponibles pour apprécier la dangerosité des FCA par rapport à celle des fibres longues (longueur supérieure à  $5 \mu\text{m}$ ) pour des raisons essentiellement méthodologiques (préparation des échantillons, variabilité des techniques analytiques utilisées, des durées d'exposition et des durées de suivi post-exposition, nombre restreint de données comparatives parfois contradictoires).

En l'état actuel des connaissances, les principaux éléments à retenir à la lecture de ces travaux sont :

- La limite de  $5 \mu\text{m}$  de longueur pour différencier une fibre « courte » ( $L < 5 \mu\text{m}$ ) d'une fibre « longue » ( $L > 5 \mu\text{m}$ ) ne repose pas sur des données scientifiques d'innocuité démontrée pour les fibres de longueur inférieure à  $5 \mu\text{m}$  ;
- Il faut souligner qu'il n'y a pas d'étude comparant le potentiel de fibres « longues » à celui de fibres « courtes », toutes choses égales par ailleurs, car la sélection des fibres, selon les dimensions, nécessite généralement des traitements susceptibles d'apporter d'autres différences entre les échantillons. La préparation des échantillons modifie notamment la réactivité de surface des fibres. Par ailleurs, les échantillons de FCA comportent, quasi systématiquement, un pourcentage résiduel de fibres supérieures à  $5 \mu\text{m}$  de longueur, et réciproquement, limitant ainsi l'interprétation des résultats.

### **Propriétés physico-chimiques modulant la toxicité**

La prise en compte unique des caractéristiques dimensionnelles des fibres n'est pas suffisante pour rendre compte de leur potentiel toxique. Des données existent également pour relever l'importance de caractéristiques chimiques et physico-chimiques. Les publications mentionnent généralement le rôle d'autres paramètres des fibres (réactivité de surface, composition chimique, interaction avec les HAP, les macromolécules biologiques, des métaux ou d'autres particules...). Il apparaît donc nécessaire de ne pas uniquement considérer le type de fibres, mais, s'il y a lieu son traitement, en particulier s'il est susceptible de modifier les interactions avec le milieu biologique.

## **6.4 Cohérence homme-animal**

La cohérence entre études toxicologiques menées chez l'homme ou chez l'animal est plus qualitative que quantitative, et n'est pas nécessairement homogène entre organes cibles (par exemple le poumon et la plèvre). Ainsi, la sensibilité de l'homme au cancer du poumon provoqué par l'inhalation de fibres d'amiante a été estimée environ 100 à 200 fois plus élevée que chez le rat ; la concentration de fibres de crocidolite dans le poumon du rat lors d'une étude négative était plus de 1 000 fois supérieure à la concentration médiane dans les poumons de travailleurs professionnellement exposés à l'amiante atteints de mésothéliome (Pott et al, 1994 ; Muhle et Pott, 2000).

Le rat et le hamster sont les deux espèces les plus fréquemment utilisées pour évaluer le potentiel cancérigène de l'amiante, par diverses voies d'exposition. De ces deux espèces, le rat semble la moins inappropriée parce qu'elle déclare aussi bien des cancers pulmonaires que des mésothéliomes, alors que le hamster ne déclenche pas de cancer pulmonaire après

exposition à de fortes concentrations, que ce soit de chrysotile ou d'amosite. Des primates seraient un modèle animal idéal, parce que le plus proche de l'homme, mais ne sont pas utilisés en raison de leur longue durée de vie (il faudrait au moins 20 à 30 années pour démontrer l'absence d'effet cancérigène), du nombre d'animaux nécessaires (il faudrait plus de 200 animaux par sexe) et du coût (ERG 2003, p. E-17, McConnell, 1999).

L'Inserm (1997) souligne que les études épidémiologiques ont indiqué un risque accru de mortalité par cancer pulmonaire ou par mésothéliome, indépendamment de l'origine minéralogique des fibres. Les résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ont démontré l'existence d'un potentiel cancérigène des fibres d'amiante, quel que soit le type d'exposition, par inhalation ou par inoculation. Il existe donc une bonne adéquation entre les résultats expérimentaux et épidémiologiques.

## 6.5 Conclusion générale sur la toxicité des fibres amiante

Les risques pour la santé sont clairement établis dans des conditions d'exposition professionnelle à l'amiante. Les risques sanitaires concernent la pathologie pleurale et pulmonaire non cancéreuse, le risque de cancer du poumon et de mésothéliome de la plèvre et du péritoine (Inserm, 1997). Le CES VLEP décide de retenir un mécanisme d'action cancérigène sans seuil pour les fibres d'amiante.

Les publications discutant l'influence du paramètre dimensionnel sont difficilement interprétables, notamment pour les FCA (facteurs de confusion, manque de métrologies... pour les études épidémiologiques, ou préparation des échantillons, concentrations résiduelles de fibres longues... pour les études animales). De plus, la prise en compte unique des caractéristiques dimensionnelles des fibres n'est pas suffisante pour rendre compte de leur potentiel toxique. Des données existent également pour relever l'importance des caractéristiques physico-chimiques. En effet, les publications mentionnent généralement le rôle d'autres paramètres (réactivité de surface, composition chimique, interaction avec les HAP, les macromolécules biologiques, des métaux ou d'autres particules...) (Afsset, 2008).

L'analyse globale de la littérature fait ressortir les éléments suivants :

### **Pour la variété des fibres**

Les données épidémiologiques, issues notamment de méta-analyses (Nicholson, 1986 ; Inserm, 1997 ; Hodgson et al., 2000) suggèrent que l'exposition aux fibres de chrysotile produit une incidence de cancers moins élevée que l'exposition aux amphiboles, en particulier pour le mésothéliome ; cette affirmation est discutée pour le cancer du poumon. Pour autant, il existe un excès de risque avéré de développer un cancer suite à l'inhalation de fibres de chrysotile.

### **Pour les FCA**

Malgré les nombreuses limites d'interprétation soulignées dans le rapport Afsset (2008), la toxicité directe ou indirecte (saturation des systèmes d'épuration augmentant de fait la toxicité des fibres longues) des FCA reste difficilement appréciable mais ne peut pas être exclue d'après les études épidémiologiques ou expérimentales. Dans l'hypothèse d'une toxicité des FCA, elle serait certainement inférieure à celle des fibres longues mais aucune pondération n'est définissable à l'heure actuelle. En l'état actuel des connaissances, l'élaboration d'une relation dose-effet en vue d'apprécier la toxicité des FCA n'a pas été réalisée sur le plan expérimental.

**Pour les FFA**

Les résultats épidémiologiques et expérimentaux convergent pour indiquer l'existence d'un potentiel cancérigène des FFA. Les analyses statistiques ont associé la plus forte probabilité de tumeurs à des classes représentatives des FFA.

En l'état actuel des connaissances, l'élaboration d'une relation dose-effet en vue d'apprécier la toxicité des FFA ou d'une pondération imputable à la toxicité des FFA par rapport à celles des fibres dites « OMS » n'a pas été réalisée sur le plan expérimental ou validée sur le plan épidémiologique (Afsset, 2008).

## 7 Construction des VLEP

La méthodologie retenue par le CES VLEP pour la proposition de valeurs limites stipule que dans le cas d'un effet sans seuil de dose, **le CES analyse les modèles de calcul d'excès de risque sanitaire disponibles (essentiellement ceux publiés dans la littérature scientifique) afin de proposer au gestionnaire plusieurs niveaux d'exposition classiquement associés aux excès de risques de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  quand cela est possible (données jugées de qualité suffisante par le CES)**. Ainsi, les modèles de calcul d'excès de risque sanitaire construits à partir de données recueillies chez l'Homme ont été sélectionnés et décrits ci-dessous. Ces modèles ont retenu comme effet critique le cancer broncho-pulmonaire et le mésothéliome. Il n'est pas proposé de retenir les plaques pleurales comme effet critique.

### 7.1 Modèle de calcul d'excès de risque sanitaire de l'Inserm

Le modèle développé par l'expertise Inserm de 1997 s'appuie sur les mêmes hypothèses que celui élaboré par l'US-EPA en 1986. Il s'agit donc d'un modèle linéaire par rapport à la concentration d'amiante.

#### 7.1.1 Relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml x année) et risque relatif de mortalité

##### 7.1.1.1 Cancer du poumon

D'après l'Inserm, le modèle le plus approprié pour décrire les risques de mortalité par cancer du poumon attribuable aux expositions à l'amiante est un modèle linéaire sans seuil en fonction de l'exposition cumulée.

L'Inserm décrit ainsi le risque relatif de décès par cancer du poumon ( $RRp = \text{nombre de cas observés} / \text{nombre de cas attendus}$ ) dans les cohortes professionnelles sous la forme :

$RRp = \text{Cas observés} / \text{Cas attendus} = 1 + (Kp) \times (EC)$  où :

- $EC = \sum f \times d$  est l'exposition cumulée exprimée « f/ml x année » c'est à dire la somme des produits des niveaux d'exposition « f » (en f/ml) rencontrés au cours de l'histoire professionnelle par les durées « d » (en années) pendant lesquelles ces niveaux ont prévalu.
- $Kp$  est la pente qui donne la variation du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par unité supplémentaire d'exposition cumulée (1 f/ml x année). L'Inserm a fait un choix pratique<sup>15</sup> en adoptant une valeur unique pour le coefficient de risque  $Kp$ , égale à + 1,0 % quel que soit l'origine géologique des fibres.

De façon équivalente, l'excès de décès par cancer du poumon attribuable à une exposition à l'amiante dans ces cohortes professionnelles peut être écrit sous la forme :

Excès de cas attribuable = Cas observés - Cas attendus =  $(Kp) \times (EC) \times (\text{Cas attendus})$

---

<sup>15</sup> L'Inserm a bien noté dans son rapport une hétérogénéité des pentes dépendante entre autres, de la variété de l'amiante. Cependant, pour simplifier les calculs un choix de  $Kp = 1$  a été réalisé

### 7.1.1.2 mésotéliome

D'après l'Inserm, le modèle le plus adapté pour décrire le risque de mortalité par mésotéliome attribuable aux expositions à l'amiante est un modèle linéaire en fonction du niveau d'exposition en f/ml et cubique en fonction du temps, écoulé depuis le début de l'exposition, réduit d'un décalage temporel de 10 ans et dans lequel l'excès de risque acquis par un individu l'est jusqu'à la fin de la vie :

$$I_m = K_m f [(T-10)^3 - (T-10-d)^3] \quad \text{si } T > 10 + d$$

$$I_m = K_m f (T-10)^3 \quad \text{si } 10 + d > T > 10$$

$$I_m = 0 \quad \text{si } T < 10$$

$I_m$  : incidence du mésotéliome

$K_m$  : constante (coefficient de risque  $K_m$  égal à  $1,0 \times 10^{-8}$  pour l'exposition à l'amiante « chrysotile », 1,5 fois plus élevé pour les expositions mixtes (chrysotile et amosite) et 3 fois plus élevé pour l'exposition à l'amosite seule)

$f$  : concentration d'exposition en f/ml

$T$  : durée écoulée depuis le début de l'exposition en années

$d$  : durée d'exposition en années

La valeur de 3 définit la valeur retenue par l'Inserm pour représenter la puissance d'accroissement du taux d'incidence des mésotéliomes avec le temps écoulé depuis le début de l'exposition.

Ainsi, le nombre de décès par mésotéliome attribuable à une exposition à l'amiante dans une population ( $N_m$ ) s'écrit :

$$N_m = I_m \times P \quad (\text{Eq. 2})$$

### 7.1.2 Méthode de calcul des risques « vie entière »

Afin de déterminer le risque vie entière, le modèle Inserm a utilisé les taux de mortalité toutes causes ( $t_{tc}$ ) de la population française pour calculer, pour chaque classe d'âge, l'effectif de la population à risque de décéder ( $P$ ). Les risques « vie entière » sont donc des risques bruts car ils tiennent compte de la réduction avec l'âge de la taille de la population à risque de décéder qui résulte des décès toutes causes.

De même, dans une classe donnée, le nombre de décès par cancer du poumon attendu en l'absence d'exposition à l'amiante est calculé en utilisant le taux de mortalité par cancer du poumon ( $t_p$ ) de cette classe d'âge et l'effectif de la population à risque de décès ( $P$ ).

Le risque vie entière est généralement calculé jusqu'à l'âge de 80 ans (Inserm 1997 ; Hodgson 2000). Le nombre de décès supplémentaires attribuable à une exposition à l'amiante est donc obtenu en faisant la somme des nombres de décès calculés dans chacune des classes d'âge depuis le début de l'exposition jusqu'à l'âge de 80 ans.

L'excès de risque individuel (ERI) de décès par cancer du poumon ou mésotéliome lié à une exposition à l'amiante est ensuite obtenu en faisant le rapport entre le nombre de décès en excès et l'effectif de la population considérée.

### 7.1.3 Scénarios d'exposition et calculs de risque

Les calculs de risque ont été réalisés pour des expositions continues au chrysotile (majoritaires ou exclusives) et plusieurs scénarios d'exposition ont été envisagés dans cette expertise. Seul le scénario professionnel sera développé dans ce chapitre.

Les calculs d'excès de risque de décès par cancer (que ce soit le mésotéliome ou le cancer de poumon) jusqu'à l'âge de 80 ans ont été réalisés en considérant une exposition à l'amiante pour 10 000 hommes exposés professionnellement de façon continue (40 h/sem et 48 sem/an

soit 1920 h par an) à 0,1 f-mocp/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » de l'âge de 20 ans à 65 ans.

En considérant les hypothèses précédentes et une population exclusivement masculine, les estimations des nombres de décès supplémentaires dus à une telle exposition à l'amiante sont pour 10 000 hommes ont été évaluées par l'Inserm à 21 cas de décès par cancer du poumon et 10 cas de décès par mésothéliome, soit 31 cas de décès par cancer.

Par conséquent pour pouvoir faire une comparaison avec le modèle de Hodgson & Darnton présenté ci-dessous, ces estimations ont été converties en ERI ( $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$ ) associés à différentes concentrations. A titre d'exemple, considérant l'excès de risque de mortalité par cancer du poumon, l'exposition continue à 0,1 f-mocp/ml est associée à un ERI de 21 / 10 000 soit  $2,1 \cdot 10^{-3}$ . Ainsi, après ajustement, pour un ERI de  $1 \cdot 10^{-4}$ , la concentration associée est de  $4,7 \cdot 10^{-3}$  f-mocp/ml. Le même raisonnement a été étendu pour les autres pathologies et les autres valeurs d'ERI. Les résultats sont présentés dans le tableau V.

**Tableau V : Concentration de chrysotile, exprimée en f-mocp/ml, associée à un ERI de décès par cancer du poumon et/ou mésothéliome, en considérant une exposition continue de l'âge de 20 ans à 65 ans 40h/semaine et 48 semaines/an dans une population de travailleurs exclusivement masculine.**

Types de cancers	Cancer du poumon	Mésothéliome	Cancer du poumon et mésothéliome
Concentration en f-mocp/ml associée à une exposition continue de l'âge de 20 ans à 65 ans 40h/semaine et 48 semaines/an (exposition professionnelle)	$4,7 \cdot 10^{-3}$ (ERI $10^{-4}$ )	$1 \cdot 10^{-2}$ (ERI $10^{-4}$ )	$3 \cdot 10^{-3}$ (ERI $10^{-4}$ )
	$4,7 \cdot 10^{-4}$ (ERI $10^{-5}$ )	$1 \cdot 10^{-3}$ (ERI $10^{-5}$ )	$3 \cdot 10^{-4}$ (ERI $10^{-5}$ )
	$4,7 \cdot 10^{-5}$ (ERI $10^{-6}$ )	$1 \cdot 10^{-4}$ (ERI $10^{-6}$ )	$3 \cdot 10^{-5}$ (ERI $10^{-6}$ )

#### 7.1.4 Limites

L'Inserm analyse et trace les limites des études sources et du modèle proposé dans son expertise collective (1997).

##### 7.1.4.1 Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées :

Pour les études analysant le cancer du poumon, les niveaux d'exposition rencontrés dans les cohortes varient de quelques f/ml à quelques dizaines de f/ml avec des valeurs extrêmes allant de 1 f/ml (Peto, 1980) à plus de 250 f/ml (McDonald *et al.*, 1979). De même, pour les études s'intéressant au mésothéliome, les niveaux d'expositions rencontrés s'échelonnent, en moyenne, entre 15 et 35 f/ml. Il s'agit donc d'expositions professionnelles (moyennes) particulièrement élevées. Ainsi, l'effet propre du niveau des expositions, à exposition cumulée comparable, n'a donc pas pu être étudié en dessous de 1 f/ml.

Dans les populations étudiées, les expositions sont permanentes (toutes les heures de la journée, tous les jours de la semaine et pendant toutes les semaines de travail de l'année).

Aucune information directe n'est donc apportée par ces études sur les risques associés aux expositions présentant une distribution temporelle irrégulière (expositions discontinues ou sporadiques). Ces études ne permettent donc pas de savoir si de telles expositions sont associées à des niveaux de risque de cancer du poumon plus élevés ou, au contraire, moins élevés que des expositions cumulées comparables délivrées de façon continue.

S'agissant de populations exposées professionnellement, c'est, dans la très grande majorité des cas, autour de l'âge de 20 ans que les expositions ont commencé ; peu d'informations sont disponibles pour savoir si les risques relatifs de cancer du poumon varient quand les expositions commencent à des âges plus élevés.

Les populations étudiées ayant été très souvent exposées à l'amiante tout au long de leur vie professionnelle et la latence d'expression du risque de cancer du poumon étant en moyenne de 20 à 30 ans, il existe peu de données permettant de savoir si l'accroissement de risque relatif lié à une exposition à l'amiante est bien acquis jusqu'à la fin de la vie ou, au contraire, régresse un certain temps après la fin de l'exposition.

#### 7.1.4.2 Prise en compte de l'ensemble des expositions à l'amiante

Les variétés minéralogiques et les propriétés physico-chimiques des fibres d'amiante, susceptibles d'être respirées par les travailleurs, évoluent au cours de leur vie professionnelle, notamment :

- la quasi-totalité des minerais comporte, éventuellement sous forme de traces, différents types géologiques de fibres (par exemple, l'amiante de dénomination commerciale « chrysotile » contient souvent des traces de trémolite),
- les fibres utilisées à un moment donné étaient souvent constituées de mélanges de fibres de provenances différentes,
- l'exposition d'un même individu a généralement évolué tout au long de son histoire professionnelle, du fait de la modification des postes de travail occupés, de l'évolution des procédés industriels de traitement et de celle des approvisionnements (ces évolutions ont parfois pu exister pour des périodes de quelques mois seulement, très difficiles à cerner rétrospectivement).

#### 7.1.4.3 Quantification des expositions

La quantification du niveau des expositions rencontrées tout au long de l'histoire professionnelle des membres de chaque cohorte a été nécessairement rétrospective. Ceci pose le problème de la représentativité spatiale et temporelle des mesures environnementales réalisées et, par conséquent, de leur pertinence en tant que mesure de l'exposition cumulée des individus.

#### 7.1.4.4 Prise en compte de la consommation de tabac

La prise en compte directe de la consommation individuelle de tabac, le plus souvent nécessairement rétrospective, a généralement été impossible dans ces études de cohorte. L'expertise collective de l'Inserm s'est limitée à une prise en compte indirecte en comparant le nombre de décès par cancer du poumon dans chaque cohorte au nombre de décès attendus dans la population générale prise comme référence.

#### 7.1.4.5 Pentés de risque

Pour le cancer du poumon, les pentes  $K_p$  prennent des valeurs différentes selon les études. La pente la plus faible est observée par McDonald *et al.* (1984) dans une population fabriquant des produits de friction à partir de chrysotile ( $K_p = + 0,01 \%$ ) et la plus forte par Finkelstein (1983) chez des travailleurs de l'amiante ciment exposés à des fibres mixtes ( $K_p = + 6,7 \%$ ). Le rapport de ces deux valeurs est considérable puisqu'il s'élève à 670. Les valeurs les plus extrêmes ont d'ailleurs fait l'objet de nombreux débats dans la littérature épidémiologique.

Les principales sources d'imprécision des estimations de Kp sont :

- Les nombres de cancers du poumon observés dans les différentes études de cohorte sont sujets à des fluctuations aléatoires.
- l'existence d'incertitudes relatives aux expositions.

#### 7.1.4.6 Extrapolation aux faibles doses

En 1997, lors de la finalisation de son expertise collective, l'Inserm informait que la forme exacte (linéaire, supra-linéaire, infra-linéaire) de la relation dose-risque n'était pas connue aux niveaux inférieurs à 1 f/ml mais elle était bien connue au-delà de 1 f/ml et correctement décrite par une relation linéaire dans cette gamme d'expositions.

L'Inserm souligne que l'extrapolation proposée ne crée pas une information scientifiquement certaine, mais représente une aide à la réflexion en matière de maîtrise des risques. L'utilisation de cette extrapolation pourra, dans l'avenir, être remise en cause :

- si des connaissances expérimentales permettent d'objectiver solidement l'existence d'un seuil d'innocuité et de situer la valeur de ce seuil,
- si des connaissances épidémiologiques révèlent que dans certaines conditions, des expositions à l'amiante inférieures à 1 f/ml sont associées de façon « consistante » à des risques de cancer du poumon ou de mésothéliome plus importants que ne le laissait penser l'extrapolation des « fortes » aux « faibles » expositions.

#### 7.1.4.7 Méthode de mesure

L'utilisation des études épidémiologiques implique quant à elle la non prise en compte des FFA en tant que telles. En effet, il s'agit d'études de cohortes menées auprès de populations de travailleurs de différents secteurs d'activités exposant à l'amiante (fabrication de textile, produits de friction, isolation, ciment, ...). Les études se déroulant en milieu de travail, les mesures d'exposition ont été réalisées avec la MOCP. Les FFA n'ont donc pas été mesurées. La MOCP reste une mesure indirecte et partielle du risque associé à toute la distribution granulométrique des fibres d'amiante. En effet, la MOCP, en raison de ces limites techniques, ne mesure qu'une partie de la distribution et reste donc peu sensible aux variations des paramètres granulométriques dans les différentes études ; ceci engendrant des incertitudes statistiques importantes et des imprécisions au niveau de l'analyse.

## 7.2 **Modèle de calcul d'excès de risque sanitaire de Hodgson & Darnton (2000)**

Hodgson et Darnton (2000), proposent un modèle d'excès de risque de cancer (mésothéliome pleural, péritonéal et cancer du poumon) non linéaire sur la base d'une méta-analyse des résultats observés dans 17 cohortes. Ce travail prend en compte la nature des fibres d'amiante et distingue 3 variétés minéralogiques (Crocidolite, Amosite et Chrysotile).

### 7.2.1 **Relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml) et excès de risque de cancer**

#### 7.2.1.1 Mésothéliome

D'après Hodgson et Darnton, le modèle le plus approprié pour décrire les risques de mortalité par mésothéliome attribuable aux expositions à l'amiante est un modèle non linéaire sans seuil en fonction de l'exposition cumulée. Ce modèle intègre des paramètres différents selon la localisation du mésothéliome (pleural ou péritonéal) et prend l'expression suivante :

$$P_M = A_{pl}X^r + A_{pr}X^t$$

$P_M$  est le pourcentage d'excès de mortalité par mésothéliome par rapport à la mortalité attendue toutes causes confondues.

$r$  et  $t$  sont les pentes de la dose réponse en échelle log-log respectivement pour les mésothéliomes pleural et péritonéal obtenues par une régression de Poisson.

$A_{pl}$  et  $A_{pr}$  sont les constantes de la proportionnalité de ces mêmes régressions de Poisson respectivement pour les mésothéliomes pleural et péritonéal.

Le nombre de cancers attendus correspondants (pleural ou péritonéal) pour une cohorte donnée se traduit de la manière suivante :  $A_{pl \text{ ou } pr} X^{r \text{ ou } t} E_{Adj} / 100$

$E_{Adj}$  est le nombre de décès attendus toute cause de mortalité.

Les paramètres sont estimés de manière à réduire au maximum la déviance entre les cancers observés et prédits pour chaque cohorte (fibre pure).

Une analyse de sensibilité a permis de tester différentes valeurs des pentes  $r$  et  $t$  en fonction de la nature des fibres et a permis aux auteurs de retenir les valeurs suivantes comme meilleures estimations des pentes  $r=0,75$  et  $t=2,1$  ; une estimation haute est proposée à  $r=1$  et  $t=2,5$  et une estimation basse à  $r=0,6$  et  $t=1,7$ . Les auteurs soulignent qu'il y a plus d'incertitudes statistiques sur la valeur de  $t$  en lien avec le faible effectif de données disponibles. Ces différents scénarios conduisent à des valeurs très variables pour  $A_{pl}$  ou  $A_{pr}$  variant selon les types de fibres (comprises entre 0,00012 à 0,94), les données détaillées ne peuvent être présentées ici.

C'est le choix de la valeur de  $r$  et de  $t$  qui définit la forme de la courbe du modèle pour les faibles expositions. Ici, les auteurs ont fait le choix d'une valeur de  $r$  inférieur à 1 ce qui supporte donc une relation convexe (supra linéaire) entre le risque de mésothéliome pleural et l'exposition cumulée. Les auteurs s'appuient pour émettre cette hypothèse sur deux études (Berry 1991 et Coggon et al 1995) qui ont démontré que le risque de mésothéliome pleural augmente relativement abruptement aux faibles expositions, et moins abruptement aux plus fortes expositions.

La forme du modèle proposé par les auteurs signifie que chaque unité d'exposition cumulée ajoute progressivement moins de risque pour les tumeurs pleurales, et plus de risque pour les tumeurs péritonéales.

Le modèle proposé ne tient pas compte de la durée d'exposition ou de l'âge à la 1<sup>ère</sup> exposition. Les auteurs proposent d'utiliser un facteur d'ajustement dérivé du modèle de l'HEI (Health Effects Institute, 1991) pour convertir l'estimation de risque estimé pour un âge à la 1<sup>ère</sup> exposition de 30 ans en autres âges d'exposition.

Les auteurs ont tronqué les prédictions de mortalité à l'âge de 80 ans comme cela a été fait par d'autres auteurs (Inserm 1997).

### 7.2.1.2 Cancer du poumon

Les auteurs suggèrent que la relation entre le cancer du poumon et l'exposition cumulée est de type concave (infra linéaire) et décrite par la formule suivante :

$$P_L = A_L X^r$$

$P_L$  est le pourcentage d'excès de mortalité par cancer du poumon par rapport à la mortalité attendue par cancer du poumon

$r$  est la pente de la dose réponse en échelle log-log pour le cancer du poumon obtenue par une régression de Poisson

$A_L$  est la constante de la proportionnalité de cette même régression de Poisson pour le cancer du poumon.

Le nombre de cancers du poumon attendus pour une cohorte donnée se traduit de la manière suivante :  $A_L X^r E_{Adj} / 100$

$E_{Adj}$  est le nombre de décès par cancer du poumon attendus.

Les paramètres sont estimés de manière à réduire au maximum la déviance entre les cancers observés et prédits pour chaque cohorte.

Les auteurs ont déterminé des valeurs de  $r$  comprises entre 1 (linéaire) et 2 selon le type de fibre à savoir Chrysotile et sans pouvoir discriminer entre Crocidolite et Amosite (amphiboles combinées). Les valeurs de la constante  $A_L$  correspondantes varient 0,028 à 4,8.

## 7.2.2 Calculs de risque

Les calculs de risque ont été réalisés pour des expositions continues au Crocidolite, Amosite et Chrysotile pour le mésothéliome et aux Amphiboles et Chrysotile pour le cancer du poumon. Dans le cadre du mésothéliome et pour les expositions démarrant à 30 ans, le pourcentage d'excès de mortalité a été appliqué à la mortalité attendue toutes causes chez les 40-79 ans (autorisant une période de 10 ans minimum de latence et tronquée à 80 ans). Les estimations du nombre décès par cancer du poumon sont issues des données de mortalité chez les hommes en Grande Bretagne en 1997. Le nombre de décès supplémentaires a été évalué pour des expositions débutant à 30 ans pour une période maximum de 5 ans. Les excès de risque individuel (ERI) de décès par cancer du poumon ou mésothéliome lié à une exposition à l'amiante sont obtenus en faisant le rapport entre le nombre de décès en excès et l'effectif de la population concernée. Les résultats en termes ERI sont présentés de manière synthétique dans les tableaux suivants :

**Tableau VI : Calculs de risque de mésothéliome selon la nature de la fibre d'amiante et l'exposition cumulée**

Exposition cumulée	Nature de la fibre	ERI Mésothéliome
<b>comprise entre 10 et 100 f/ml.an pour chaque fibre</b>	Crocidolite	$4.10^{-3}$
	Amosite	$6,5.10^{-4}$
	Chrysotile	$2.10^{-5}$
<b>1 f/ml.an</b>	Crocidolite	$6,5.10^{-3}$
	Amosite	$9.10^{-4}$
	Chrysotile	$5.10^{-5}$
<b>0,1 f/ml.an</b>	Crocidolite	$1.10^{-3}$
	Amosite	$1,5.10^{-4}$
	Chrysotile	$4.10^{-5}$
<b>0,01 f/ml.an</b>	Crocidolite	$2.10^{-4}$
	Amosite	$3.10^{-5}$
	Chrysotile	$1.10^{-5}$
<b>0,005 f/ml.an</b>	Crocidolite	$1.10^{-4}$
	Amosite	$2.10^{-5}$
	Chrysotile	insignifiant

**Tableau VII : Calculs de risque de cancer de poumon selon la nature de la fibre d'amiante et l'exposition cumulée**

Exposition cumulée	Nature de la fibre	ERI Cancer du poumon
<b>10 et 100 f/ml.an pour chaque fibre</b>	Amphiboles	$1,5 \cdot 10^{-3}$
	Chrysotile	$5 \cdot 10^{-5}$
<b>1 f/ml.an</b>	Amphiboles	$8,5 \cdot 10^{-4}$
	Chrysotile	$2 \cdot 10^{-5}$
<b>0,1 f/ml.an</b>	Amphiboles	$4 \cdot 10^{-5}$
	Chrysotile	insignifiant
<b>0,01 f/ml.an</b>	Amphiboles	insignifiant
	Chrysotile	insignifiant
<b>0,005 f/ml.an</b>	Amphiboles	insignifiant
	Chrysotile	insignifiant

### 7.2.3 Limites

Les limites de la méta analyse de Hodgson et Darnton sont en partie communes à celles de l'expertise collective de l'INSERM (cf. paragraphe 7.2.4), notamment concernant :

- Les caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées. Les auteurs confirment que leurs modèles sont d'autant plus représentatifs de la réalité qu'on se trouve dans la fourchette des expositions représentées dans les études de cohorte. La question la plus délicate est bien entendue celle de l'extrapolation à de plus faibles expositions.
- La prise en compte de l'ensemble des expositions à l'amiante, bien que l'originalité du travail de Hodgson et Darnton repose sur une prise en compte de la nature des fibres notamment dans le choix des pentes des modèles. Il semble évident pour les auteurs que la nature des fibres induit des réponses en termes de mésothéliome différentes. Les résultats sont moins probants pour le cancer du poumon, ce qui est en partie lié aux manques d'effectifs correspondants dans les cohortes concernées. Il convient de souligner que cette prise en compte est aussi sujette à des incertitudes quant à la nature des données des cohortes analysées.
- La quantification des expositions.
- La prise en compte de la consommation de tabac dans l'excès de risque de cancer du poumon. Ce biais est discuté dans la publication. Les auteurs utilisent un facteur de pondération classique tenant compte de la proportion de décès par cancer du poumon attendus dans la population générale, à savoir pour 1000 hommes âgés de 30 ans, 54 mourront par cancer du poumon entre 40 et 79 ans (28 pour les femmes). Ainsi, le risque de cancer du poumon pour une exposition à l'amiante est exprimé par  $0,054P_L$  pour les hommes
- Les méthodes de mesure.

Une des principales divergences de cette méta analyse par rapport à celle réalisée par l'INSERM repose sur l'utilisation d'une relation non linéaire pour les faibles doses, puisque l'extrapolation linéaire est validée pour des concentrations  $> 1$  f/ml, et hypothétique en dessous.

Les auteurs ont fait le choix de construire un modèle infra linéaire (voire linéaire dans leur analyse de sensibilité) pour le cancer du poumon. Aucune étude épidémiologique au préalable n'avait suggéré une relation dose réponse de type infra linéaire, bien que les auteurs soulignent le fait que des données expérimentales sur les cancérogènes suggèrent cette hypothèse (Hoel and Portier 1995). Hodgson et Darnton reconnaissent cependant qu'il demeure des incertitudes sur les données des cohortes ayant servi à la construction de ce modèle. Ainsi les auteurs ont fait le choix d'intégrer dans une borne inférieure de leur analyse de sensibilité un coefficient égal à 1 pour la pente (modèle linéaire).

Leur approche pour le mésothéliome est plus complexe, les auteurs ont traité un modèle non linéaire combinant 2 sous modèles : l'un pour les tumeurs pleurales (supra linéaire), l'autre pour les tumeurs péritonéales (infra linéaire). Cette hypothèse repose sur l'interprétation de 2 études (Berry 1991 et Coggon et al 1995), point discutable faute de connaissances scientifiques directes, d'autant que la qualité des données sur les diagnostics de décès utilisés dans les différentes cohortes est parfois médiocre. Il existe ainsi un biais potentiel de mauvais classement de la cause de décès (entre mésothéliome et cancer du poumon et d'autre part entre types de mésothéliome). Par ailleurs, les auteurs discutent aussi la possibilité d'un seuil pour le mésothéliome, et concluent que si seuil il y a, sa valeur est très faible au vu des différentes publications d'études expérimentales publiées sur ce sujet. Tenant compte de l'ensemble des incertitudes autour de l'existence ou non d'un seuil, les auteurs assument le choix d'un modèle non linéaire sans seuil.

Il est difficile de se prononcer sur la qualité d'une méta analyse, car les informations sources sont souvent très peu décrites, ce qui ne permet pas de présumer de la bonne qualité des études dont proviennent les résultats. Une analyse conjointe des données serait à privilégier quand cela est possible, c'est-à-dire en utilisant directement les données collectées par les cohortes et non pas les résultats obtenues par celles-ci. Dans l'ensemble, l'article de Hodgson et Darnton est de bonne qualité même si l'approche choisie est difficile et les données limitées. On peut souligner parfois un manque de justificatifs et d'argumentaires aussi bien sur les choix des hypothèses que sur les scénarii d'exposition.

## 7.3 Discussion des calculs d'excès de risque

### 7.3.1 Extrapolation aux faibles doses

L'extrapolation des données épidémiologiques aux faibles doses (au travers des différents modèles de calcul d'excès de risque) a fait l'objet de nombreuses discussions. Quelques travaux récents ont permis de mieux préciser ce point. Le premier de ces travaux est une étude cas-témoins suédoise en population générale (Gustavsson *et al.*, 2002) qui a porté sur 1038 cas incidents de cancer bronchique et 2359 témoins. L'évaluation de l'exposition à l'amiante a été réalisée par expertise sur la base de plus de 2400 prélèvements atmosphériques réalisés entre 1969 et 1973 (mesures par MOCP, fibres > 5µm). La modélisation du risque de cancer bronchique, basée sur le modèle logistique et après ajustement sur plusieurs co-facteurs dont le tabagisme, aboutit à un OR = 1.5 [1.2-1.9] par unité d'exposition cumulée (exprimée en log (f/ml.années +1)). Appliquée à une exposition cumulée à l'amiante de 4 f/ml.années, l'OR calculé de cancer bronchique apparaît significativement élevé (OR=1.90 [1.3-2.7]). Une seconde étude cas-témoins a été menée en population générale par Pohlbeln *et al.* (2002), sur 839 cas et 839 témoins. Dans cette étude, l'évaluation de l'exposition professionnelle a été conduite par expertise approfondie selon un protocole en deux phases sur un échantillon de 164 sujets de chaque catégorie (exposés / non exposés) à partir de questionnaires spécialisés et de relevés de carrière. L'exposition cumulée a été calculée en tenant compte de l'estimation des niveaux d'exposition et de la durée de chaque emploi. La modélisation par régression logistique, ajustée sur le statut tabagique, décrit un OR de 1.178 [1.052-1.318] par unité d'exposition (Log (exposition cumulée en f/ml.années +1)). Une exposition cumulée de 10 f/ml.années est ainsi associée à une élévation significative de l'OR à 1.94 [1.10-3.43]. Une troisième étude, publiée en 2006 par Meguellati-

Hakkas *et al.*, s'est intéressée à une cohorte de sujets faiblement exposés (maintenance de lignes téléphoniques). Après évaluation par une matrice emplois-expositions, une exposition de 2 f/ml.années est associée à un OR de 2.1 [1.1-4.0] comparativement aux sujets ayant une exposition inférieure à 0.5 f/ml.années. Bien que donnant des valeurs d'exposition cumulée sensiblement différentes (de 2 à 10 f/ml.années) pour un OR de 2, ces études vont toutes dans le sens d'une sous estimation du modèle de référence pour les faibles doses.

Les données concernant le mésothéliome ont démontré l'existence d'un risque significatif pour des faibles niveaux d'exposition cumulée. A titre d'exemple, Iwatsubo *et al.* en 1998 retrouvait un OR de 4.0 [1.7-9.7] (4.6 [1.4-15.4]) pour des expositions intermittentes (continues) supérieures à 0.5 f/ml.années. Les données recueillies plus récemment par le PNSM (programme national de surveillance du mésothéliome) confirment l'existence d'un risque significatif pour des expositions cumulées faibles (OR 2.6 [1.5-4.5] pour une exposition >0 – 0.06 f/ml.années comparativement aux sujets non exposés. Suite à l'analyse réalisée sur le modèle de Hodgson et Darnton (2000), les experts soulignent les incertitudes et le manque d'explicitation qui n'apparaissent pas en adéquation avec la finesse des calculs proposés par cette publication. En effet, les auteurs distinguent, pour le calcul des excès de risque de mortalité, la nature des fibres d'amiante (amosite, crocidolite et chrysotile) et le type de pathologies (cancer du poumon et mésothéliome). Cependant, la validité des estimations est limitée contrairement à ce que pourrait laisser supposer le degré de précision des résultats.

### 7.3.2 Discussion du choix du modèle

Malgré des données plus récentes et la proposition d'une courbe non linéaire, le modèle de Hodgson et Darnton (2000) n'apporte pas de précisions supplémentaires pour estimer que sa validité est supérieure à celle du modèle Inserm au vu des incertitudes présentées.

Le modèle Inserm, dont les auteurs soulignent également les incertitudes et indiquent qu'il s'agit avant tout d'un outil d'aide à la décision, s'appuie sur des données de mortalité française et retient des hypothèses simples étant donné les limites associées, notamment l'exposition « majeure » / « unique » au chrysotile (en justifiant l'absence de données spécifiques pour les amphiboles).

Ainsi, le CES VLEP retient préférentiellement le modèle Inserm. Par ailleurs, il est à noter que, d'après ce modèle, la concentration associée à un ERI de mortalité par mésothéliome (effet sanitaire spécifique d'une exposition à l'amiante) de  $10^{-4}$  est d'environ  $1.10^{-2}$  f-mocp/ml. Cette valeur, calculée pour une exposition « majeure » ou « unique » au chrysotile, est en concordance avec les estimations issues du modèle de Hodgson et Darnton (2000) pour un ERI de mortalité par mésothéliome de  $10^{-4}$ , même si des hypothèses fortes ont été retenues pour le calcul de ces estimations limitant ainsi l'interprétation de la comparaison (voir calculs de conversion en annexe 5).

## 7.4 Position du CES VLEP

Au vu des données disponibles, le CES VLEP retient les éléments suivants :

- Toutes les variétés minéralogiques d'amiante reconnues et commercialisées sont susceptibles d'induire un cancer chez l'Homme après inhalation. Le CES VLEP recommande la mise en place d'une valeur unique pour protéger des effets de chaque variété minéralogique.
- Au vu des données actuelles, le CES VLEP indique que les fibres d'amiante sont considérées comme un cancérogène sans seuil. Comme indiqué auparavant, les études expérimentales mettent en évidence le caractère génotoxique des fibres d'amiante. Après analyse des relations dose-réponses pour le cancer broncho-pulmonaire et le mésothéliome à partir des études de cohorte, les modèles sans seuil ont été retenus au niveau international pour décrire la relation entre exposition cumulée et cancer.

- Le CES VLEP propose, étant donné le potentiel cancérigène des FFA, d'inclure cette classe dimensionnelle pour la mesure réglementaire des niveaux d'empoussièremment en hygiène du travail, impliquant de facto une modification de la méthode analytique utilisée à l'heure actuelle. Bien que les FFA ne soient pas incluses dans les modèles de calcul d'excès de risque unitaire existants (EPA, 1986 ; Inserm, 1997, Hodgson et Darnton, 2000), le CES VLEP souhaite, dans une approche conservatrice, que la VLEP inclut également les FFA et concerne ainsi toutes les fibres de longueur supérieure à 5 µm.
- D'après les données disponibles (Afsset, 2008), le CES VLEP propose de ne pas compter les FCA pour la réglementation en hygiène du travail. En effet, étant donné la présence systématique de fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm lors d'une activité professionnelle liée à l'amiante au poste de travail, la VLEP qui sera retenue couvrira indirectement un éventuel risque sanitaire lié aux FCA.

**En conclusion, il est nécessaire de réévaluer la VLEP amiante actuelle notamment pour tenir compte de l'effet cancérigène des FFA.**

## 8 Conclusions du CES VLEP

Selon la méthodologie du CES VLEP, il n'est pas proposé de VLEP-8h pour un cancérigène sans seuil. Il existe dans la littérature scientifique plusieurs calculs d'excès de risque sanitaire pour les cancers du poumon et le mésothéliome liés à une exposition professionnelle à l'amiante. Les calculs disponibles pour des scénarii d'expositions professionnelles ont été détaillés dans ce document et le CES VLEP s'est prononcé pour retenir ceux de l'Inserm qui prennent en compte une exposition majoritaire à la variété chrysotile et font des estimations d'excès de risque de mortalité par mésothéliome et par cancer du poumon rapportées à la population des travailleurs français. Le scénario d'exposition retenu est une exposition à l'amiante continue (40 h/sem et 48 sem/an soit 1920 h par an) de l'âge de 20 ans à 65 ans.

Les concentrations associées à différents ERI sont les suivantes :

- $3.10^{-3}$  f-mocp/ml pour un ERI de  $10^{-4}$
- $3.10^{-4}$  f-mocp/ml pour un ERI de  $10^{-5}$
- $3.10^{-5}$  f-mocp/ml pour un ERI de  $10^{-6}$

Enfin le CES tient à rappeler :

- que le principe ALARA<sup>16</sup> doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- que, dans la mesure où les données disponibles ne permettent ou ne justifient pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min<sup>17</sup>.

L'attribution d'une mention « Peau » n'est pas retenue.

---

<sup>16</sup> As Low As Reasonably Achievable

<sup>17</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

## 9 Bibliographie

Adamson IY, Bakowska J, Bowden DH (1993). Mesothelial cell proliferation after instillation of long or short asbestos fibers into mouse lung. *Am J Pathol* 142(4) 1209-1216.

Adamson IY, Bowden DH (1987). Response of mouse lung to crocidolite asbestos. 1. Minimal fibrotic reaction to short fibres. *J Pathol* 152(2) 99-107.

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) 2005. Relecture critique par un groupe d'experts de l'article « Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review » de Dodson et al (2003), 22 pages.

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) 2008. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante : Réévaluation des données toxicologiques, métrologiques et épidémiologiques dans l'optique d'une évaluation des risques sanitaires en population générale et professionnelle, novembre 2008.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2003). Report on the Expert Panel on Health Effects of Asbestos and Synthetic Vitreous Fibers: The Influence of Fiber Length. Prepared by Eastern Research Group, Inc. Atlanta : US Department of Health and Human Services, 229 p. En ligne : <http://www.atsdr.cdc.gov/HAC/asbestospanel/>

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 2001. Toxicological profile for asbestos. Sept. 2001, 441 pages.

Albin M, Pooley FD, Stromberg U, Attewell R, Mitha R, Johansson L, Welinder H. (1994) Retention patterns of asbestos fibres in lung tissue among asbestos cement workers. *Occup Environ Med*, 51:205-211.

Albin, M., Jakobsson, K., Attewell, R., Johansson, L., and Welinder, H. (1990). Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents. *Br. J. Ind. Med.* **79**(9):602-610.

Bellmann B, Muhle H, Ernst H. et al (2002). Subchronic studies on man-made vitreous fibres: kinetics of inhaled particles. *Ann Occup Hyg.* 46(S1) 166-9.

Berman DW, Crump KS, Chatfield EJ. et al (1995). The sizes, shapes, and mineralogy of asbestos structures that induce lung tumors or mesothelioma in AF/HAN rats following inhalation. *Risk Anal.* 15(2) 181-95.

Bernstein DM, Chevalier J, Smith P (2005b) Comparison of Calidria chrysotile asbestos to pure tremolite: final results of the inhalation biopersistence and histopathology examination following short-term exposure. *Inhal Toxicol.* 17(9) 427-49.

Bernstein DM, Rogers R, Smith P (2003) The biopersistence of Canadian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol.* 15(13) 1247-74

Bernstein DM, Rogers R, Smith P (2004) The biopersistence of brazilian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol.* 16(11-12) 745-61.

Bernstein DM, Rogers R, Smith P (2005a) The biopersistence of Canadian chrysotile asbestos following inhalation: final results through 1 year after cessation of exposure. *Inhal Toxicol.* 17(1) 1-14.

Bernstein DM, Rogers R, Smith P, Chevalier J (2006) The toxicological response of Brazilian chrysotile asbestos: a multidose sub-chronic 90-day inhalation toxicology study with 92 day recovery to assess cellular and pathological response. *Inhal Toxicol.* 18: 313-332.

Bertrand R, Pézerat H (1980). Fibrous glass: carcinogenicity and dimensional characteristics. *IARC Sci Publ.*: 901-11.

Billon-Galland MA (2006). Distribution granulométrique des fibres d'amiante dans l'environnement. Air intérieur des bâtiments, air extérieur. Rapport LEPI 01/2006, janvier 2006, 50 pages.

Boutin C, Dumortier P, Rey F. et al (1996). Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura: thoracoscopic and mineralogic study. *Amer J Respir Crit Care Med*. 153(1) 444-449.

Brown GM, Cowie H, Davis JM. *Et al.* (1986). In vitro assays for detecting carcinogenic mineral fibers: a comparison of two assays and the role of the fiber size. *Carcinogenesis*. 7(12) : 1971-4.

Butnor KJ, Sporn TA, Roggli VL. (2003). Exposure to brake dust and malignant mesothelioma: a study of 10 cases with mineral fiber analyses. *Ann Occup Hyg*;47:325-330.

Case BW, Dufresne A, McDonald AD, McDonald JC, Sébastien P. (2000). Asbestos fiber type and length in lungs of chrysotile textile and production workers : fibers longer than 18µm. *Inhal Toxicol*;12:411-418.

Case BW, Dufresne A. (1997). Asbestos, asbestosis, and lung cancer: observations in Quebec chrysotile workers. *Environ Health Perspect*;105 Suppl 5:1113-1119.

Churg A, Vedal S (1994). Fiber burden and patterns of asbestos-related disease in workers with heavy mixed amosite and chrysotile exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 150(3) 663-669.

Churg A, Wiggs B. (1986). Fiber size and number in workers exposed to processed chrysotile asbestos, chrysotile miners, and the general population. *Am J Ind Med*;9:143-152.

Churg A, Wood P (1983). Observations on the distribution of asbestos fibers in human lungs. *Environ Res Environ Res*. 31(2) 374-380.

Churg A, Wright JL. (1994). Persistence of natural mineral fibers in human lungs: an overview. *Environ Health Perspect*;102 Suppl 5:229-233.

Churg A. (1988). Chrysotile, tremolite, and malignant mesothelioma in man. *Chest*;93:621-628.

CIRC. (1977). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Asbestos. Vol. 14, Suppl. 7. IARC press.  
Ref Type: Report

Coin PG, Roggli VL, Brody AR (1992). Deposition, Clearance, and Translocation of Chrysotile Asbestos from Peripheral and Central Regions of the Rat Lung. *Environ Res*. 58(1) 97-116.

Coin PG, Roggli VL, Brody AR (1994). Persistence of long, thin chrysotile asbestos fibers in the lungs of rats. *Environ Health Perspect*. 102( S5) 197-9. Review.

Daniel Maxim L, Yu CP, Oberdörster G, Utell MJ. (2003). Quantitative risk analyses for RCF: survey and synthesis. *Regul Toxicol Pharmacol*.38(3):400-16.

Davis JM, Jones AD, Miller BG (1991). Experimental studies in rats on the effects of asbestos inhalation coupled with the inhalation of titanium dioxide or quartz. *Int J Exp Pathol* 72(5) 501-525.

Davis JMG, Addison J, Boltob RE. et al (1986). The pathogenicity of long versus short fibre samples of amosite asbestos administered to rats by inhalation and intraperitoneal injection. *Br J exp Pathol*. 67(3) 415-30.

Davis JMG, Addison J, McIntosh C. et al (1991b) Variations in the carcinogenicity of tremolite dust samples of differing morphology. *Ann N Y Acad Sci*. 643: 473-90.

Davis JMG, Bolton RE, Miller BG. et al (1991a). Mesothelioma dose response following intraperitoneal injection of mineral fibres. *Int J Exptl Pathol*. 72(3) 263-74.

- Davis JMG, Brown DM, Cullen RT. et al (1996) A comparison of methods of determining and predicting the pathogenicity of mineral fibers. *Inhal Toxicol.* 8: 747-70
- Davis JMG, Jones AD (1988). Comparisons of the pathogenicity of long and short fibres of chrysotile asbestos in rats. *Br J Exp Path.* 69(5) 717-37.
- de Klerk NH, Musk AW, Williams V, Filion PR, Whitaker D, Shilkin KB. (1996). Comparison of measures of exposure to asbestos in former crocidolite workers from Wittenoom Gorge, W. Australia. *Am J Ind Med*;30:579-587.
- Dodson RF, Atkinson MA, Levin JL (2003). Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review. *Am J Ind Med.* 44(3) 291-297.
- Dodson RF, Graef R, Shepherd S. et al (2005). Asbestos burden in cases of mesothelioma from individuals from various regions of the United States. *Ultrastruct Pathol.* 29(5) 415-33.
- Dodson RF, O'Sullivan MF, Huang J, et al.(2000). Asbestos in extrapulmonary sites: omentum and mesentery. *Chest.* Feb;117(2):486-93.
- Dodson RF, O'Sullivan MF, Brooks DR, Bruce JR.(2001). Asbestos content of omentum and mesentery in nonoccupationally exposed individuals. *Toxicol Ind Health.* 2001 May;17(4):138-43.
- Dodson RF, Shepherd S, Levin J, Hammar SP (2007). Characteristics of asbestos concentration in lung as compared to asbestos concentration in various levels of lymph nodes that collect drainage from the lung. *Ultrastruct Pathol* 31(2) 95-133.
- Dodson RF, Williams MGJ, Corn CJ, Brollo A, Bianchi C. (1990). Asbestos content of lung tissue, lymph nodes, and pleural plaques from former shipyard workers. *Am Rev Respir Dis*;142:843-847.
- Donaldson K, Brown GM, Brown DM. et al (1989). Inflammation generating potential of long and short fibre amosite asbestos samples. *Br J Ind Med.* 46(4) 271-6.
- Donaldson K, Szymaniec S, Li XY. et al (1991). Inflammation and immunomodulation caused by short and long amosite asbestos samples. In: *Mecanisms in Fibre Carcinogenesis.* Brown et al. New-York: Plenum Press. pp. 121-130.
- Donaldson, K., and C. L. Tran, (2004). An introduction to the short-term toxicology of respirable industrial fibres: Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, v. 553, no. 1-2, p. 5-9.
- Eastes W, Hadley JG. (1995). Dissolution of fibers inhaled by rats. *Inhal Toxicol.* 7 : 179-96
- ERG (Eastern Research Group) (2003). Report on the expert panel on health effects of asbestos and synthetic vitreous fibers: the influence of fiber length. Prepared for: ATSDR, March 17, 2003, 229 pages.
- Federal Register (2008). Asbestos Exposure Limit, Final Rule. Federal Register 73(41) 11 283-11 304. From the Federal Register Online via GPO Access [wais.access.gpo.gov] [DOCID:fr29fe08-26]
- Finkelstein MM, Dufresne A (1999). Inferences on the kinetics of asbestos deposition and clearance among chrysotile miners and millers. *Am J Ind Med* 35(4) 401-412.
- Finkelstein MM.(1983) Mortality among long-term employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Br J Ind Med.* 1983 May;40(2):138-44.
- Finley BL, Richter RO, Mowat FS, Mlynarek S, Paustenbach DJ, Warmerdam JM, Sheehan PJ (2007). Cumulative asbestos exposure for US automobile mechanics involved in brake repair (circa 1950s-2000). *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 17(7) 644-655.
- Gilbert SJ, Stayner LT, Kuempel ED, Dement JD. (2007). Determining an optimal exposure metric from a bivariate distribution of asbestos fiber exposures (length, diameter) in a cohort of textile workers. *ASA Section on Statistics in Epidemiology*, 2544-2546.

- Goodglick LA, Kane AB (1990). Cytotoxicity of long and short crocidolite asbestos fibers in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 50(16) 5153-63.
- Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, Schéele P, Jakobsson R, Plato N (2002). Low-Dose Exposure to Asbestos and Lung Cancer: Dose-Response Relations and Interaction with Smoking in a Population-based Case-Referent Study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 155(11), 1016-1022.
- Haque A, Vrazel D, Burau K. et al (1996). Is there transplacental transfer of asbestos? A study of 40 stillborn infants. *Pediatric Pathol Lab Med.* 16(6) 877-892.
- Haque AK, Mancuso MG, Williams MG, Dodson RF. (1992). Asbestos in organs and placenta of five stillborn infants suggests transplacental transfer. *Environ Res*, 58:163-175.
- Haque AK, Vrazel DM, Uchida T (1998). Assessment of asbestos burden in the placenta and tissue digests of stillborn infants in South Texas. *Arch Environ Contam Toxicol.* 35(3) 532-538.
- Hart GA, Kathman LM, Hesterberg TW. (1994). In vitro cytotoxicity of asbestos and man-made vitreous fibers: Roles of fiber length, diameter and composition. *Carcinogenesis.* 15(5): 971-7.
- Hesterberg TW, Chase G, Axten C. et al (1998a) Biopersistence of synthetic vitreous fibers and amosite asbestos in the rat lung following inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 151(2) 262-275.
- Hesterberg TW, Hart GA, Chevalier J. et al (1998b). The importance of fiber biopersistence and lung dose in determining the chronic inhalation effects of X607, RCF1, and chrysotile asbestos in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 153(1) 68-82.
- Hesterberg TW, Miller WC, McConnell EE. et al (1993). Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibers in Fischer-344 rats. *Fund Appl Toxicol.* 20(4) 464-76.
- Hesterberg TW, Miller WC, Musselman RP. et al (1996) Biopersistence of man-made vitreous fibers and crocidolite asbestos in the rat lung following inhalation. *Fundam Appl Toxicol.* 29(2) 267-79
- Hill IM, Beswick PH, Donaldson K. (1995). Differential release of superoxide anions by macrophages treated with long and short fibre amosite asbestos is a consequence of differential affinity for opsonin. *Occup Environ Med.* 52(2) : 92-6.
- Hiroshima K, Suzuki Y (1993). Characterization of asbestos bodies and uncoated fibers in lungs of hamsters. *J Electron Microsc (Tokyo)* 42(1) 41-7.
- Hodgson J.T, Darnton A (2000). The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg.* 44(8) 565-601.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (1997). Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante (coll. Expertise Collective). Paris : Inserm.
- Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, Orłowski E, Galateau-Salle F, Bignon J, Brochard P (1998). Pleural Mesothelioma: Dose-Response Relation at Low Levels of Asbestos Exposure in a French Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 148(2) 133-142.
- Jaurand MC, Bignon J, Sébastien P. et al (1977). Leaching of chrysotile asbestos in human lungs. *Environ Res.* 14(2) 245-54.
- Jaurand MC, Fleury J, Monchaux G. et al (1987). Pleural carcinogenic potency of mineral fibers (Asbestos, attapulgite) and their cytotoxicity on cultured cells. *J Natl Cancer Inst.* 79(4) 797-804.
- Kamp DW, Israbian VA, Preusen SE. et al. (1995) Asbestos causes DNA strand breaks in cultured pulmonary epithelial cells: role of iron-catalyzed free radicals. *Am J Physiol.* 268(3 Pt 1):L471-80.

Kauffer E, Billon-Galland M.A, Vigneron J.C, et al (1996). Effect of Preparation Methods on the Assessment of Airborne Concentrations of Asbestos Fibres by Transmission Electron Microscopy. *Ann. Occup. Hyg.* 40(3) 321-330.

Kirk-Othmer editors (1978). Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Volume 3. 3ème ed. New York. John Wiley and Sons.

Lacquet, L.M., Van der Linden, L., and Lepoutre, J. (1980). Roentgenographic lung changes, asbestosis and mortality in a Belgian asbestocement factory. In; *Biological Effects of Mineral Fibres*, ed. J.C. Wagner, pp. 783-793. Lyon: IARC Scientific Publication.

Langer AM, Rubin IR, Selikoff IJ et al (1972). Chemical characterization of uncoated asbestos fibers from the lungs of asbestos workers by electron microprobe analysis. *J Histochem Cytochem.* 20(9) 735-40.

LeBouffant L, Bruyere S, Martin JC, Tichoux G, Normand C. (1976). Quelques observations sur les fibres d'amiante et les formations minérales diverses rencontrées dans les poumons asbestosiques. *Rev Mal Respir*;4 Suppl. 2:121-140.

Lemaire I, Nadeau D, Dunnigan J, Massé S (1985). An assessment of the fibrogenic potential of very short 4T30 chrysotile by intratracheal instillation in rats. *Environ Res.* 36(2) 314-326.

Levin JL, O'Sullivan MF, Corn CJ, Williams MG, Dodson RF. (1999). Asbestosis and small cell lung cancer in a clutch refabricator. *Occup Environ Med*;56:602-605.

Lippmann M. Asbestos exposure indices. (1988). *Environmental Research.* 46(1):86-106.

Maguelliati-Hakkas D, Cyr D, Stücker I, Févotte J, Pilorget C, Luce D, Guénel P (2006). Lung cancer mortality and occupational exposure to asbestos among telephone linemen: a historical study in France. *J occup Med* 48(11) 1166-1172. Comment in: *J Occup Environ Med* 2007 Apr; 49(4): 359.

Mast RW, McConnell EE, Anderson R. et al. (1995). Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhalation Toxicol.* 7 : 425-67.

McDonald A.D., Case B.W., Churg A., et al. (1997a). Mesothelioma in Quebec chrysotile miners and millers : epidemiology and aetiology. *Ann occup hyg.*; 41 : 707-719.

McDonald J.C., Liddell F.D.K., Dufresne A., et al. (1993). The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers : mortality 1976-88. *Brit J Ind Med.*; 50 : 1073-81.

McDonald J.C., Liddell F.D.K., Gibbs G.W., et al. (1980). Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-75. *Brit J Ind Med.*; 37 : 11-24.

McDonald J.C., McDonald A.D. (1997b). Chrysotile, tremolite and carcinogenicity. *Ann occup hyg.*; 41 : 699-705.

McDonald AD. Malignant mesothelioma in Quebec. *IARC Sci Publ* 1980;30:673-680.

McDonald JC, Armstrong BG, Edwards CW. et al (2001). Case-referent survey of young adults with mesothelioma: I. Lung fibre analyses. *Ann Occup Hyg.* 45(7) 513-8.

McDonald G, McDonald A (1979). Age and latency in mesothelioma *Lancet.* 1979 Nov 17;2(8151):1074. No abstract available.

McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, McDonald JC. (1984) Dust exposure and mortality in an American chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med.* 1984 May;41(2):151-7.

McConnell EE, Axten C, Hesterberg TW. et al (1999) Studies on the inhalation toxicology of two fibreglasses and amosite asbestos in the Syrian golden hamster. Part II. Results of chronic exposure. *Inhal Toxicol.* 11: 785-835.

McConnell EE, Kamstrup O, Musselman R. et al (1994). Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in Fischer 344/N rats. *Inhal Toxicol.* 6: 571-614.

- McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW. et al (1995). Chronic inhalation study of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhal Toxicol.* 7: 503-32.
- Miserocchi GA, Sancini GA, Mantegazza F, Chiappino G (2008). Translocation pathways for inhaled asbestos fibers. *Environ Health.* 2008 Jan 24; 7(1) 4 [Epub ahead of print]
- Monchaux G, Bignon J, Jaurand MC. et al (1981). Mesotheliomas in rats following inoculation with acid-leached chrysotile asbestos and other mineral fibres. *Carcinogenesis.* 2(3) 229-36.
- Moolgavkar SH, Turim J, Brown RC, Luebeck EG (2001). Long man-made fibers and lung cancer risk. *Regul Toxicol Pharmacol* 33(2) 138-46. Comment in: *Regul Toxicol Pharmacol* 33(2) 268.
- Morgan A, Holmes A. (1983). Distribution and characteristics of amphibole asbestos fibres, measured with the light microscope, in the left lung of an insulation worker. *Br J Ind Med*;40:45-50.
- Muhle H, Pott F (2000). Asbestos as reference material for fibre-induced cancer. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73(suppl) S53 S59.
- Musselman RP, Miller WC, Eastes W et al (1994) Biopersistences of man-made vitreous fibers and crocidolite fibers in rat lungs following short-term exposures. *Environ Health Perspect.* 102(S5) 139-144.
- Nayebzadeh A, Dufresne A, Case B, Vali H, Williams-Jones AE, Martin R, Normand C, Clark J. (2001). Lung mineral fibers of former miners and millers from Thetford-Mines and asbestos regions: a comparative study of fiber concentration and dimension. *Arch Environ Health*;56:65-76.
- Nicholson. WJ. (1986). Airborne asbestos health assessment update. US Environmental Protection Agency, EPA-600/8-84/003F. Office of Health and Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- NIOSH (1976). Revised recommended asbestos standard - NIOSH publication No. 77-169, 100 pages.
- NIOSH (1980). NIOSH/OSHA asbestos work group recommendation - November 1980. NIOSH publication No. 81-103, 39 pages.
- NIOSH (2002). NIOSH comments to DOL, 30 CFR Parts 58 and 72. June 27, 2002 (26 pages).
- Oehlert GW (1991). A reanalysis of the Stanton et al. pleural sarcoma data. *Environ Res.* 54(2) 194-205.
- Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB (2005). Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 1019-1025.
- Peto J. Lung cancer mortality in relation to measured dust levels in an asbestos textile factory. *IARC Sci Publ.* 1980;(30):829-36.
- Platek SF, Groth DH, Ulrich CE et al (1985). Chronic Inhalation of Short Asbestos Fibers. *Fundam Appl Toxicol.* 5(2) 327-40.
- PNSM (2006). Le programme national de surveillance du mésothéliome. Présentation générale et bilan des premières années de fonctionnement (1998-2004). 80 pages.
- Pohlabeln H, Wild P, Schill W, et al. (2002). Asbestos fibreyears and lung cancer: a two phase case-control study with expert exposure assessment. *Occup Environ Med.* 59(6):410-4.
- Pooley FD, Wagner JC. (1988). The significance of the selective retention of mineral dusts. *Ann Occup Hyg*;32 Suppl 1:187-194.

Pott F, Roller M, Kamino K, Bellmann B (1994). Significance of durability of mineral fibers for their toxicity and carcinogenic potency in the abdominal cavity of rats in comparison with the low sensitivity of inhalation studies. *Environ Health Perspect* 102 Suppl 5, 145-150.

Pott F, Roller M, Ziem U *et al.* (1989). Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with the intraperitoneal test in rats. *IARC Sci Publ.* 90:173-179

Pott F, Ziem U, Reiffer F *et al.* (1987). Carcinogenicity studies of fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp Path.* 32(3) : 129-52.

Sebastien P, Janson X, Bonnaud G, Riba G, Masse R, Bignon J. (1979). Translocation of asbestos fibers through respiratory tract and gastrointestinal tract according to fiber type and size. In: Lemen R, Dement JM Illinois, Pathotox publishers; 65-85.

Sebastien P, Janson X, Gaudichet A, Hirsch A, Bignon J. (1980). Asbestos retention in human respiratory tissues: comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. *IARC Sci Publ*;30:237-246.

Stanton MF, Layard M, Tegeris A *et al* (1977). Tumorigenicity of fibrous glass: Pleural response in the rat in relation to fiber dimension. *J Natl Cancer Inst.* 58(3) 587-603.

Stanton MF, Layard M, Tegeris A *et al* (1981). Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst.* 67(5) 965-75.

Stanton MF, Wrench C. (1972). Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J Natl Cancer Inst* 48(3) : 797-821.

Stayner LT, Kuempel E, Gilbert S, Hein M, Dement J. (2007). An epidemiologic study of the role of chrysotile asbestos fiber dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers. *Occup Environ Med*, Dec 2007; doi:10.1136/oem.2007.035584.

Stettler LE, Krieg EF (2008). Chronic inhalation of short asbestos: lung fiber burdens and histopathology for monkeys maintained for 11.5 years after exposure. *Inhal Toxicol.* 20(1) 63-73.

Suzuki Y, Kohyama N. (1991). Translocation of inhaled asbestos fibers from the lung to other tissues. *Am J Ind Med* ;19:701-704.

Suzuki Y, Sharpnack DD (2002). Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann N Y Acad Sci* 982, 160-76.

Suzuki Y, Yuen SR *et al* (2005). Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environ Health.* 208(3) 201-210.

Tossavainen A, Karjalainen A, Karhunen PJ (1994). Retention of asbestos fibers in the human body. *Environ Health Perspect.* 102 (S 5) 253-5.

Turim J, Brown RC. (2003). A dose-response model for refractory ceramic fibers. *Inhal Toxicol.* 15(11):1103-18.

US Environmental Protection Agency (EPA). (2003). Final Draft : Technical Support Document for a Protocol to Assess Asbestos-related risk. Washington, DC : EPA 9345.4-06 EPA.

US Environmental Protection Agency (EPA). (2003). Final Draft : Technical Support Document for a Protocol to Assess Asbestos-related risk. Washington, DC : EPA 9345.4-06 EPA.

Van der Meeren A, Fleury J, Nebut M *et al* (1992). Mesothelioma in rats following intrapleural injection of chrysotile and phosphorylated chrysotile (chrysophosphate). *Int J Cancer* 50(6) 937-942.

Wagner JC (1990a) Biological effects of short fibers. In: Proceedings of the VII International Pneumoconiosis Conference, Pittsburgh, PA, August 1988. NIOSH 90-108, Vol. 2, pp. 835-840. Washington, DC: National Institute of Occupational Safety and Health.

Wagner JC (1990b) Significance of the fibre size of erionite. Animal models-Pneumoconiosis I, 185.

Yegles M, Janson X, Dong HY *et al.* (1995). Role of fibre characteristics on cytotoxicity and induction of anaphase/telophase aberrations in rat pleural mesothelial cells in vitro. Correlations with in vivo animal findings. *Carcinogenesis*. 16(11) : 2751-8.

**PARTIE B - Rapport d'évaluation  
des méthodes de mesure des  
niveaux d'exposition sur le lieu de travail**

# 1 Introduction

Le terme amiante regroupe les différentes espèces et variétés suivantes :

Espèces	N° CAS	Variété	Composition chimique
Chrysotile	12007-29-5	Serpentine	3MgO.2SiO <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O
Anthophyllite	17068-78-9	Amphibole	7MgO.8SiO <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O
Amosite	12172-73-5	Amphibole	11FeO.3MgO.8SiO <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O
Actinolite	13768-00-8	Amphibole	2CaO.4MgO.FeO.8SiO <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O
Trémolite	14567-73-8	Amphibole	2CaO.5MgO.FeO.8SiO <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O
Crocidolite	12001-28-4	Amphibole	Na <sub>2</sub> O.Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .FeO.8SiO <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O

Contexte :

En France, la réglementation actuelle en matière d'exposition professionnelles aux fibres d'amiante prend en compte les fibres (FRp : fibres mesurées en hygiène industrielle) de dimensions suivantes :  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 3 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$  où L est la longueur et D le diamètre de la fibre. La valeur limite est fixée à  $0,1 \text{ f/cm}^3$  pendant 1 heure.

Par définition on appelle :

**Fibres courtes d'amiante (FCA)** :  $0,5 \mu\text{m} < L < 5 \mu\text{m}$ ,  $d < 3 \mu\text{m}$  et  $L/d \geq 3$

**Fibres fines d'amiante (FFA)** :  $L \geq 5 \mu\text{m}$ ,  $d < 0,2 \mu\text{m}$  et  $L/d \geq 3$

Le CES VLEP dans son rapport sur les effets sanitaires de l'amiante se base sur les conclusions du groupe de travail de l'Afsset qui estime que :

Les effets des fibres courtes d'amiante (FCA) sont couverts dès le moment où les fibres longues sont comptabilisées. En effet, toute activité professionnelle sur un MPCA (Matériaux ou Produits Contenant de l'Amiante) entraîne *de facto* une émission de fibres longues. Ainsi, il ne paraît pas nécessaire de compter les FCA pour l'environnement professionnel.

A l'issue de l'expertise du CES VLEP sur les effets sanitaires des fibres fines/fibres courtes d'amiante, la métrologie a reçu pour mandat de déterminer la ou les méthode(s) de mesurage la/les plus adéquate(s) pour mesurer dans l'environnement professionnel les concentrations dans l'air des FRp et des FFA.

## 2 Méthodes de mesurage (prélèvement/analyse)

Les méthodes de mesurage internationales en vigueur figurant dans le tableau ci-dessous sont issues du rapport de l'Afsset de février 2009 : « Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante »

Type de microscope	Protocole de prélèvement et analyse	Préparation de l'échantillon	Grossissement de comptage	Critère de comptage des fibres (longueur L, diamètre d) (µm)			diamètre minimum mesurable (µm)	Méthode d'identification des fibres	Type d'information						
				L/d	L	d									
MOCP	XP X 43-269 : 2002	Directe	400-500	≥ 3	> 5	< 3	0,2	-	concentration numérique						
	WHO : 1997														
	ISO/DIS 8672 : 1993														
	NIOSH 7400 method A : 1994 (x)														
	HSE - MDHS 39/4 : 1995														
	IRSST 243 : 1995														
MEB	ISO 14966 : 2002	Indirecte	2000	≥ 3	> 0,5	< 3	0,01	morphologie	concentration numérique						
	VDI - 3492 : 1994		2000 - 2500					composition élémentaire par EDXA <sup>18</sup>							
MET	ISO 10312 : 1995		Indirecte					20000		≥ 5	> 0,5	< 3	0,01	morphologie composition élémentaire par EDXA	Taille type
	ISO 13794 : 1999							5000		≥ 3	> 5		0,03		
								NFX 43-050 : 1996		20000	≥ 5		> 0,5		
	5000									≥ 3	> 5		0,03		
	10000	≥ 3		> 5	0,01	cristallographie par SAED <sup>19</sup>									
	20000- 30000	≥ 3		> 0,5	0,01										

(x) : la méthode NIOSH 7400 n'impose pas un critère de comptage sur le diamètre

Quatre grandes méthodes ont été identifiées :

- Méthode 1 : la microscopie optique à contraste de phase (MOCP)

<sup>18</sup> EDXA : spectrométrie en dispersion d'énergie de rayons X (energy dispersive X-ray analysis)

<sup>19</sup> SAED : diffraction électronique en aire sélectionnée (selected area electron diffraction)

- Méthode 2 : la microscopie électronique à transmission analytique avec observation des fibres après destruction complète du filtre de prélèvement (META indirecte)
- Méthode 3 : la microscopie électronique à transmission analytique avec observation directe des fibres (METAdirecte)
- Méthode 4 : la microscopie électronique à balayage analytique (MEBA)

Les critères issus de la norme EN 482:2006, permettant de classer les méthodes de prélèvement/analyse des substances en catégorie 1 pour celles reconnues et validées ou en catégorie 2 pour les méthodes indicatives, ne sont, dans leur ensemble, pas adaptés aux fibres.

Cette méthode de classement ne sera donc pas utilisée dans ce document.

Il sera par contre fait appel au jugement d'expert afin de comparer l'efficacité des différentes méthodes au regard de l'évaluation de l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante.

## 2.1 Présentation des méthodes de mesurage

### 2.1.1 Méthode 1 : Microscopie optique à contraste de phase (MOCP)

La méthode MOCP correspondant à la norme XP X 43-269 : 2002, est la méthode réglementaire pour mesurer les expositions professionnelles aux fibres d'amiante. Ses caractéristiques essentielles sont :

- Prélèvement sur membrane en ester de cellulose quadrillé de diamètre 25 mm
- Débit de 1 à 6 L/min
- Durée de prélèvement fonction de la concentration attendue en fibres
- La membrane est transparisée après prélèvement, puis observée au microscope optique à contraste de phase (MOCP). Le grossissement utilisé est de 400 à 500
- Les fibres dénombrées sont de dimension  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 3 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$  où  $L$  est la longueur et  $D$  le diamètre de la fibre. La sensibilité de la méthode ne permet de prendre en compte que les fibres de diamètre supérieur à  $0,4 \mu\text{m}$  ou à  $0,25 \mu\text{m}$  si l'on dispose d'un équipement additionnel tel qu'un capteur numérique CCD.
- La méthode ne permet pas d'identifier la nature des fibres
- Les résultats sont exprimés en nombre de fibres par  $\text{cm}^3$  d'air prélevé

### 2.1.2 Méthode 2 : Microscopie électronique à transmission analytique – méthode indirecte

La méthode META indirecte correspondant à la norme NF X 43-050 : 1996, est la méthode réglementaire pour mesurer la concentration en fibres d'amiante dans l'environnement général (pour mesurer les empoussièrtements dans les immeubles bâtis). Ses caractéristiques essentielles sont :

- Prélèvement sur membrane en ester de cellulose de diamètre 37 ou 47 mm, avec une tête de prélèvement permettant de prélever au moins la fraction thoracique
- Débit fonction de la tête de prélèvement : 5 L/min si l'on utilise un système support filtre d'aérosol standard, avec un orifice de diamètre 7 mm ou 7 L/min si l'on utilise un système sélecteur de la fraction thoracique de l'aérosol (système CATHIA)
- Durée de prélèvement : 8 heures / jour pendant 5 jours
- La membrane, ou une partie de la membrane, est calcinée après prélèvement dans un four à plasma d'oxygène. Les particules sont ensuite récupérées dans l'eau puis, après agitation manuelle, filtrées sur un filtre en polycarbonate préalablement recouvert d'une couche de carbone. Après filtration, les particules récupérées sont recouvertes d'une seconde couche de carbone. Le filtre en polycarbonate est dissout au moyen d'un solvant. Les fibres et particules sont recueillies sur des grilles pour observation au microscope électronique à transmission.
- Les fibres dénombrées sont de dimension  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 3 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$  où L est la longueur et D le diamètre de la fibre. Notons que la MET est une méthode beaucoup plus sensible que la MOCP du fait de sa haute résolution permettant l'observation d'objets bien inférieurs à  $0,01 \mu\text{m}$  de diamètre et qu'elle permet de compter les fibres de longueur supérieure à  $0,5 \mu\text{m}$ .
- La méthode permet de répartir les fibres en différentes classes sur la base d'observations morphologiques, de diagrammes de diffraction électronique et des spectres d'analyse en dispersion d'énergie des rayons X
- Cependant, cette méthode ne permet pas de différencier les fibres individuelles d'amphiboles asbestiformes de celles issues d'autres faciès du même minéral amphibole (fragments de clivage)
- Les résultats sont exprimés en nombre de fibres par litre d'air prélevé

### 2.1.3 Méthode 3 : Microscopie électronique à transmission analytique – méthode directe

Même méthode que la méthode 2 mais dans la méthode directe :

- La membrane de prélèvement est traitée directement après un léger passage au four à plasma
- L'observation des fibres est effectuée sur une réplique au carbone de la surface du filtre. Cela nécessite un chargement optimum du dépôt sur le filtre. La norme ISO 10312 impose que le dépôt de poussières sur la grille d'observation ne couvre pas plus de 10% de sa surface, un chargement excessif rendant difficile l'observation des fibres. Cet inconvénient est d'autant plus important que les fibres sont courtes.

### 2.1.4 Méthode 4 : Microscopie électronique à balayage analytique

La microscopie électronique à balayage (MEB) couplée à un spectromètre en dispersion d'énergie de rayons X (EDXA) permet d'analyser les fibres sur la base de leur aspect morphologique et de leur composition chimique élémentaire.

- Prélèvement sur membrane en ester de cellulose ou en polycarbonate pré-métallisé à l'or

- La lecture du filtre est directe
- L'analyse ne permet pas une identification spécifique de la nature des fibres
- Les fibres dénombrées sont de dimension  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 3 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$  où  $L$  est la longueur et  $D$  le diamètre de la fibre. Notons que l'observation, l'analyse et le comptage sont effectués à un grossissement d'au moins  $\times 2000$ . A  $\times 2000$  de grossissement, le diamètre minimum des fibres détectables est de l'ordre de  $0,2 \mu\text{m}$ . En dessous de ce diamètre, cette technique pose des problèmes de résolution.

## 2.2 Discussion des méthodes

Le tableau suivant fait état des performances comparées de chacune des méthodes MOCP, META indirecte, META directe et MEBA, en ce qui concerne la métrologie professionnelle des fibres actuellement mesurées en hygiène industrielle (FRp :  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 3 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$ ), et des fibres fines d'amiante (FFA :  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 0,2 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$ ), en faisant apparaître les points forts et les points faibles de chacune d'elles.

Il tient également compte de la faisabilité de la méthode au regard des concentrations en fibres associées aux différents niveaux de risques estimés. En effet, le CES VLEP a fait le choix de ne pas retenir un niveau de VLEP pour l'amiante mais de rapporter les excès de risque suivants:

- ×  $10^{-4}$  pour une exposition « vie professionnelle entière » à 0,003 f/mL (soit 3 f/L)
- ×  $10^{-5}$  pour une exposition « vie professionnelle entière » à 0,0003 f/mL (soit 0,3 f/L) ;
- ×  $10^{-6}$  pour une exposition « vie professionnelle entière » à 0,00003 f/mL (soit 0,03 f/L)

	Points forts	Points faibles	Application au regard des niveaux de concentrations retenues pour le calcul des excès de risque et des FFA
Méthode 1 MOCP	Méthode de référence pour l'évaluation des expositions professionnelles aux fibres "OMS" de dimensions :  L>5 µm, D<3 µm et L/D>3  Méthode simple d'emploi et peu coûteuse	Non spécifique de l'amiante (pas d'identification des fibres)  Les fibres de diamètre<0,25µm ne sont pas observables  Cette méthode de comptage prend en compte des fragments de clivage s'ils ont les dimensions requises	La MOCP ne permet pas d'observer les FFA, ni d'identifier la nature des fibres.  La limite de quantification analytique est 0,01 f/mL  <u>Conclusion :</u> Méthode non applicable pour les FFA
Méthode 2 META indirecte	Permet d'identifier (composition élémentaire chimique et structure cristalline) les fibres et de les compter.  L'observation d'objets de diamètre <0,01µm est possible  De plus, elle permet de compter les fibres de longueur > 0,5 µm  La durée du prélèvement peut être importante (si le filtre est trop chargé, il est possible de n'en analyser qu'une partie)	Perte de fibres et modification possibles de la répartition en taille pendant la préparation  Méthode complexe et très coûteuse (tant en investissement qu'en fonctionnement)	La META indirecte ou directe permet d'observer et d'identifier les FFA.  Avec les conditions actuelles de la métrologie atmosphérique (prélèvement individuel de 8 heures à un débit maximal de 4 L/min), la limite de quantification analytique est 0,0025 f/ml  <u>Conclusion :</u> Méthode applicable pour les FFA
Méthode 3 META directe	Permet d'identifier (composition élémentaire chimique et structure cristalline) les fibres et de les compter.  L'observation d'objets de diamètre <0,01µm est possible  De plus, elle permet de compter les fibres de longueur > 0,5 µm  L'aérosol n'est pas perturbé pendant l'observation	La réalisation de la préparation est délicate  Nécessite un chargement optimum du dépôt sur le filtre, surtout pour les FCA  Méthode complexe et très coûteuse (tant en investissement qu'en fonctionnement)	Méthode applicable pour les FFA
Méthode 4 MEBA	Permet de compter les fibres et d'en déterminer la composition chimique élémentaire.  La préparation est moins contraignante que pour la MET  La lecture du filtre est directe	L'analyse chimique seule ne permet pas d'identifier spécifiquement les fibres  Problème de résolution pour les fibres d'amiante de diamètre <0,2µm (résolution équivalente à la MOCP)  La sensibilité est plus faible que pour la MET	La MEBA ne permet pas d'observer les FFA, ni d'identifier la nature des fibres.  La limite de quantification analytique est supérieure à celle de la MET.  <u>Conclusion :</u> Méthode non applicable pour les FFA

### 3 Conclusions et recommandations du groupe

Au vu de ce qui précède, le groupe constate que:

- les méthodes MOCP et MEBA ne permettent pas d'identifier spécifiquement les fibres observées et de prendre en compte les FFA,
- la méthode META par voie directe ou indirecte permet d'identifier spécifiquement les fibres observées et de prendre en compte les FFA
- la méthode META par voie directe nécessite un chargement optimum du dépôt sur le filtre, ce qui est délicat en milieu professionnel,
- la méthode META par voie indirecte peut conduire lors de la phase d'analyse à la perte de fibres et à un risque de modification de la répartition granulométrique pendant la préparation.

Le groupe considère donc qu'aucune des méthodes MOCP, MEBA, META indirecte et META directe ne convient parfaitement pour mesurer l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante FRp et FFA aux fins de comparaison aux VLEP.

Une adaptation de la méthode META par voie indirecte, permettant de s'affranchir du risque de perte de fibres et de modification de leur répartition granulométrique au cours de la phase de préparation ainsi que de la méthode META par voie directe permettant d'obtenir lors du prélèvement une répartition optimale du dépôt sur le filtre, pourra permettre à terme de rendre ces méthodes valides à la mise en œuvre en milieu professionnel afin d'évaluer l'exposition des opérateurs aux fibres d'amiante FRp et FFA.

## 4 Bibliographie

Afsset (2009). Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante - Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante Réévaluation des données toxicologiques, métrologiques et épidémiologiques dans l'optique d'une évaluation des risques sanitaires en population générale et professionnelle.

### Normes et méthodes :

Health and Safety Executive (HSE) (1995) – Methods for the Determination of Hazardous Substances (MDHS) 39/4, Asbestos fibres in air – Sampling and evaluation by Phase Contrast Microscopy (PCM) under the Control of Asbestos at Work Regulations.

ISO 10312 (1995) Ambient air - Determination of asbestos fibres - Direct transfer transmission electron microscopy method. Genève : ISO.

ISO 13794 (1999) Ambient air -- Determination of asbestos fibres -- Indirect-transfer transmission electron microscopy method. Genève : ISO.

ISO 14966 (2002) Ambient Air - Determination of numerical concentration of inorganic fibrous particles -- Scanning electron microscopy method. Geneve. ISO.

ISO 8672 (1993) Air quality -- Determination of the number concentration of airborne inorganic fibres by phase contrast optical microscopy -- Membrane filter method. Geneve : ISO.

IRSST. "Numération des fibres". Méthode 243-1. 1990. in Méthodes de laboratoires : Méthodes analytiques. Montréal: IRSST, 1991.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Publication n°7400. (1994). Asbestos and other fibers by PCM. *NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM)*, 4th ed.

NF EN 482 (2006) Atmosphères des lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques. AFNOR.

NF X 43-050 (1996) Qualité de l'air - Détermination de la concentration en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission - Méthode indirecte. AFNOR.

VDI 3492 (2004) Indoor air measurement - Ambient air measurement - Measurement of inorganic fibrous particles - Scanning electron microscopy method. Düsseldorf, Germany : VDI.

World Health Organization (WHO). (1997). Determination of airborne fibre number concentrations – A recommended method, by phase-contrast optical microscopy (membrane filter method). Geneva : WHO.

XP X 43-269 (2002) Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Détermination de la concentration en nombre de fibres par microscopie optique en contraste de phase - Méthode du filtre à membrane. AFNOR.

## 5 Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement/analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)  
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne  
[http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical\\_methods/index.html](http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html)
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)  
[http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I\\_sustancias\\_en.htm](http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm)
- UK : HSE (Health and Safety Executive)  
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)  
[http://www.irsst.qc.ca/fr/\\_listersst.html#B](http://www.irsst.qc.ca/fr/_listersst.html#B)
- USA : NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)  
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA : OSHA (Occupational Safety and Health Administration)  
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

### Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Base de données MétroPol)  
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

---

## **ANNEXES**

---



## **Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine**

### **A- Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des membres du CES-VLEP par rapport au champ de la saisine**

#### **RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS**

<b>IP-A</b>	Interventions ponctuelles : autres
<b>IP-AC</b>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<b>IP-CC</b>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<b>IP-RE</b>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<b>IP-SC</b>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
<b>LD</b>	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
<b>PF</b>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<b>SR</b>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
<b>SR-A</b>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
<b>VB</b>	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

#### **SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE**

<b>NOM</b>	<b>Prénom</b>	<b>Dates de déclaration des intérêts</b>
<b>Rubrique de la DPI</b>		
<b>Description de l'intérêt</b>		
<b>Analyse Afsset : en cas de lien déclaré</b>		
<b>BINET</b>	<b>Stéphane</b>	16 novembre 2006
	Aucun lien déclaré	14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset : /</b>		
<b>BISSON</b>	<b>Michèle</b>	18 octobre 2007
	Aucun lien déclaré	17 mars 2008
		17 avril 2008
<b>Analyse Afsset : /</b>		

<b>DIERS Brigitte</b>	14 décembre 2006 09 juillet 2007
<b>VB</b> Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS) <b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
<b>DONNADIEU-CLARAZ Marie</b> Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>FALCY Michel</b> Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>FALSON Françoise</b> Aucun lien déclaré	17 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>FASTIER Antony</b> Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>GRIMBUHLER Sonia</b> N'a pas participé aux travaux	18 octobre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>HAGUENOER Jean-Marie</b> Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>HERVÉ-BAZIN Benoît</b> Aucun lien déclaré	16 octobre 2007 17 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>IWATSUBO Yuriko</b> Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /	
<b>KERDINE-ROEMER Saadia</b> Aucun lien déclaré	03 janvier 2007 11 juillet 2007

<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>LECARPENTIER Christian</b>		16 novembre 2006
Aucun lien déclaré		11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>MACÉ Tatiana</b>		13 octobre 2007
Aucun lien déclaré		14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>MATRAT Mireille</b>		19 janvier 2007
Aucun lien déclaré		14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>NISSE Catherine</b>		29 octobre 2007
Aucun lien déclaré		
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>PAQUET François</b>		16 novembre 2006
Aucun lien déclaré		10 juillet 2007
		05 juin 2008
<b>Analyse Afsset:</b> /		
<b>PILLIÈRE Florence</b>		26 octobre 2007
Aucun lien déclaré		17 mars 2008
<b>Analyse Afsset:</b> /		
<b>RAMBOURG Marie-Odile</b>		16 janvier 2007
Aucun lien déclaré		11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SANDINO Jean-Paul</b>		09 novembre 2006
Aucun lien déclaré		11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SLOIM Michel</b>		15 octobre 2007
Aucun lien déclaré		14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SOYEZ Alain</b>		02 janvier 2007
Aucun lien déclaré		11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>STOKLOV Muriel</b>		20 décembre 2006
Aucun lien déclaré		10 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		

<b>TELLE-LAMBERTON</b>	<b>Maylis</b>	15 octobre 2007
	Aucun lien déclaré	17 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>VIAU</b>	<b>Claude</b>	08 novembre 2006
	Aucun lien déclaré	11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>VINCENT</b>	<b>Raymond</b>	15 novembre 2006
	Aucun lien déclaré	14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		

### **B- Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts rapporteurs extérieurs au CES par rapport au champ de la saisine**

<b>BROCHARD</b>	<b>Patrick</b>	21 novembre 2005
		04 avril 2008
	<b>VB</b>	
	Étude financée par Saint-Gobain Isover sur la « Morbidité des fibres minérales artificielles (FMA) en milieu de production » donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement – ISPED, Université de Bordeaux 2)	
<b>Analyse Afsset :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
<b>PARIS</b>	<b>Christophe</b>	20 juin 2003
		15 décembre 2005
		09 janvier 2006
		27 mars 2008
		20 juin 2008
	Aucun lien déclaré	
<b>Analyse Afsset :</b> /		

### **Annexe 3 : Résumé de l'évolution des valeurs limites d'exposition professionnelle aux fibres d'amiante.**

Mppcf = million de particules par pied cube (1 pied cube = 0,028317 m<sup>3</sup>)

Année	Origine	Valeur	Commentaires
1938	Public Health Services (USA)	5 mppcf (environ 176 600 particules par litre)	Asbestoses détectées (radiographie pulmonaire) dans 4 usines. Recommandation adoptée par l'ACGIH (en 1946) et par de nombreux pays. Prélèvement par barboteur.
1968	ACGIH	2 mppcf « ou » 12 f/mL	Nouvelle proposition pour protéger de l'asbestose.
1968	BOHS	2 f/mL	Une exposition pendant 50 ans à 100 f/mL. années abaisserait à 1 % le risque maximal d'asbestose. Prélèvement par précipitateur thermique.
1971	OSHA	2 mppcf « ou » 12 f/mL	Suite à la proposition de l'ACGIH de 1968.
1971	OSHA	5 f/mL 10 f/mL (pic)	Propositions d'urgence en raison d'asbestoses dans 2 usines de textile de Pennsylvanie, exposition généralement < 2 mppcf.
1972	OSHA	5 f/mL 10 f/mL (pic)	Confirmation de la proposition précédente. Valeur moyenne sur 8 H et plafond à 10 f/mL.
1972	NIOSH	2 f/mL	Recommandation d'adopter la proposition du BOHS, pour prévenir l'asbestose, mais sans doute pas les cancers.
1975	OSHA	0,5 f/mL (8 H) 5 f/mL (< 15 min)	Proposition suite à des radiographies anormales à < 2 f/mL, constat de mésothéliomes, soupçons de cancers pulmonaires. Jamais appliquée.
1976	OSHA	2 f/mL	Valeur réglementaire.
1976	NIOSH	0,1 f/mL	Valeur considérée comme le plus faible niveau détectable analytiquement, mais non nécessairement protectrice.
1979	NIOSH/OSHA	0,1 f/mL	Recommandation fondée sur « le plus faible niveau mesurable de manière fiable », estimé encore à risque.
1979	GT (UK)	1 f/mL (chrysotile) 0,5 f/mL	Interdiction de la crocidolite. Les progrès analytiques impliquent un abaissement de fait d'un facteur de 2 à 5 par rapport à 1968. La limite n'est pas fondée sur une évaluation de risque de

		(amosite)	cancer.
1983	CE	1 f/mL	Valeur moyenne sur 8 H (83/477/EEC).
1987	UK	0,5 f/mL	Valeur moyenne sur 4 H.
1988	OSHA	0,2 f/mL 1 f/mL (pic)	
1994	OSHA	0,1 f/mL	

Pour ce tableau, voir notamment :

Enterline PE (1983). Epidemiologic basis for the asbestos standard. Environ Health Perspect 52, 93-97.

NIOSH (1976). Revised recommended asbestos standard. Publication No. 77-169.

Ogden T (2002). The 1968 BOHS chrysotile asbestos standard. Ann Occup Hyg 47(1) 3-6.

**Annexe 4 : Revue des VLEP actuelles pour les fibres d'amiante de longueur supérieure ou égale à 5 µm**(d'après base Gestis [http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit\\_values/index.jsp](http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp), consulté le 25 novembre 2008)

Pays	VLEP long terme (f/cm <sup>3</sup> )	VLEP court terme (f/cm <sup>3</sup> )	Commentaires
Autriche	0,25	1	Valeur TRK (basée sur une faisabilité technique)
Canada – Québec	1 (actinolite, anthophyllite, chrysotile)	5 (actinolite, anthophyllite, chrysotile)	
	0,2 (amosite, crocidolite)	1 (amosite, crocidolite)	
Danemark	0,1	0,2	
Union Européenne	0,1		Directive 2003/18/CE du parlement européen et du conseil du 27 mars 2003 modifiant la directive 83/477/CEE du Conseil concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à l'amiante
Allemagne (AGS)	0,01		VLEP contraignante
	0,015		Valeur de référence / mesure individuelle associée à la VLEP
Hongrie	0,1		
Italie	0,1		
Japon	2		A l'exception de l'amosite et du crocidolite
Espagne	0,1		
Suède	0,1		
Suisse	0,01		
Pays Bas	0,01		
USA (OSHA)	0,1	1 (30 minutes)	Pour information, ACGIH TLV-TWA (2000), NIOSH (REL sur 100 minutes pour un prélèvement de 400 litres : 2001) : 0.1 fibre/ml
Royaume Uni	0,1	0,6 (10 minutes)	Toutes les formes fibreuses. Valeur limite de 0,1 f/cm <sup>3</sup> pour une période de 4 heures (méthode de comptage MOCP OMS, 1997). Un « approved code of practice » (L143, ISBN 0717662063) requiert une action quand la valeur court terme excède 0,6 f/cm <sup>3</sup> (période de 10 min). La réglementation et les guides pratiques sont synthétisés sur

### **Annexe 5 : Estimation des ERI pour le mésothéliome et le cancer du poumon à partir de Hodgson et al (2000).**

Pathologie	Type de fibre	niveau cumulé final (f/ml.5ans)	Nb de décès (10 <sup>-4</sup> )	f/ml (1 an) pour ERI 10 <sup>-4</sup>
mesothéliome	crocidolite	1	65	0,0003846
	crocidolite	0,1	10	0,0002500
	crocidolite	0,01	2	0,0001250
	chrysotile	1	0,5	0,0500000
	chrysotile	0,1	0	insignifiant
	chrysotile	0,01	0	insignifiant
poumon	crocidolite	1	8,5	0,0029412
	crocidolite	0,1	0,4	0,0062500
	crocidolite	0,01	0	insignifiant
	chrysotile	1	0,2	0,1250000
	chrysotile	0,1	0	insignifiant
	chrysotile	0,01	0	insignifiant

Le travail de Hodgson & Darnton se base sur un modèle non linéaire. Le choix du niveau d'exposition cumulée se traduit donc par une estimation différente de l'ERI. De plus, les estimations de nombre de décès supplémentaires ont été évaluées pour des expositions débutant à 30 ans pour une période maximum de 5 ans. Il est donc nécessaire de sommer les estimations pour avoir une estimation vie entière professionnelle. Pour aboutir à un total de 40 ans, les estimations d'excès de risque individuels ont été multipliées par 8, considérant que les chiffres donnés par Hodgson et al. correspondent à une exposition de 5 ans. Trois niveaux cumulés ont été retenus pour ces estimations compte tenu du caractère non linéaire du modèle : 0,01, 0,1 et 1 f/ml.années.

Ainsi, à titre d'exemple, l'estimation de la concentration annuelle (f/ml) pour un ERI de mortalité par mésothéliome de 10<sup>-4</sup> est détaillée. Le niveau cumulé final correspondant à une exposition de 5 ans est de 1 f/ml, soit 0,2 f/ml par an (1 f/ml divisé par 5 ans). L'ERI associé à cette concentration pour une exposition de 5 ans est de 6,5.10<sup>-3</sup>, soit 5,2. 10<sup>-2</sup> pour une exposition de 40 ans (6,5.10<sup>-3</sup> multiplié par 8). Afin de calculer l'estimation de la concentration annuelle (f/ml) pour un ERI de mortalité par mésothéliome de 10<sup>-4</sup> (suite à une exposition de 40 ans), il suffit de poursuivre par un produit en croix : 0,2 x 10<sup>-4</sup> / 5,2. 10<sup>-2</sup> soit 3,85.10<sup>-4</sup>.

D'après le modèle Inserm, la concentration associée à un ERI de mortalité par mésothéliome (effet sanitaire spécifique d'une exposition à l'amiante) de 10<sup>-4</sup> est d'environ 1.10<sup>-2</sup> f-mocp/ml. Cette valeur, calculée pour une exposition « majeure » ou « unique » au chrysotile, est en concordance avec les estimations issues du modèle de Hodgson et Darnton (2000). En effet, pour un ERI de mortalité par mésothéliome de 10<sup>-4</sup>, la concentration associée à une exposition unique au chrysotile est de 5.10<sup>-2</sup> f-mocp/ml et pour la crocidolite, de 4.10<sup>-4</sup> f-mocp/ml. Ainsi, l'estimation du modèle Inserm, impliquant une exposition au chrysotile unique ou en mélange avec des amphiboles, est encadrée par l'intervalle proposé par les estimations du modèle de Hodgson et Darnton (2000) associées soit à une exposition unique au chrysotile (fibres d'amiante considérées comme ayant le potentiel cancérigène le moins fort dans la publication) soit à une exposition unique au crocidolite (fibres d'amiante considérées comme ayant le potentiel cancérigène le plus fort dans la publication).

Cependant, des hypothèses fortes ont été retenues pour le calcul de ces estimations limitant ainsi l'interprétation et la validité des valeurs présentées dans le tableau. En effet, le modèle

proposé par Hodgson & Darnton n'est pas linéaire. Afin de convertir les valeurs en concentration annuelle pour une exposition de 40 ans, un modèle linéaire extrapolé à l'origine a été retenu à partir de différents points de la courbe du modèle de Hodgson & Darnton. Par conséquent, les estimations proposées ne peuvent servir en aucun cas à estimer des excès de mortalité mais ont été calculées afin d'apprécier qualitativement les différences avec les estimations fournies par le modèles Inserm.

**Annexe 6 : Lettres de saisine**

**Objet :** Fibres « courtes » d'amiante

Madame la Directrice générale,

Les dispositions réglementaires relatives à la protection de la population contre l'exposition passive (environnementale) à l'amiante dans les immeubles bâtis (code de la santé publique, article R.1334-14 et suivants) ainsi que celles relatives à la protection des travailleurs contre les risques liés à l'inhalation de poussières d'amiante (décret n°96-98 du 7 février 1996 modifié) prévoient, chacune en ce qui la concerne, des mesures de niveau d'empoussièrément en fibres d'amiante. Dans tous les cas, seules sont prises en compte les fibres dont la longueur est supérieure à 5 microns, la largeur inférieure à 3 microns et le rapport longueur sur largeur supérieur à 3. Ce choix résulte d'un consensus scientifique international adopté à la fin des années 1960, le risque cancérigène mis en évidence étant alors beaucoup plus caractérisé pour les fibres longues et fines que pour les fibres courtes. Ce choix harmonisé permettait, au niveau international, la comparaison et l'exploitation, en particulier épidémiologique, des mesures effectuées par différents laboratoires.

Or, notre attention vient d'être attirée par une publication relative à la pathogénicité des fibres courtes d'amiante, intitulée « Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity : a critical review » parue dans « American journal of industrial medicine ».

Nous vous demandons, en conséquence, d'expertiser le contenu et l'impact potentiel de cette publication et de bien vouloir :

- évaluer la toxicité des fibres d'amiante dont la longueur est inférieure à 5 microns, au regard des différentes études réalisées et plus particulièrement de celles postérieures à 1996, date de mise en place des dispositifs réglementaires relatifs à la protection de la population dans les immeubles bâtis et des travailleurs ;
- déterminer s'il est possible de caractériser la répartition granulométrique des fibres selon les circonstances d'exposition de la population générale et des travailleurs (environnement intérieur ou extérieur, nature des matériaux en présence, nature des travaux effectués...) et selon la nature de l'amiante (chrysotile, amphiboles). Vous examinerez notamment le cas des fibres dégagées par les affleurements naturels de roches amiantifères ;
- <sup>11</sup> évaluer les risques<sup>11</sup> pour la santé humaine liés à une exposition aux fibres courtes d'amiante non prises en compte dans la réglementation actuelle, puis, le cas échéant, procéder à une évaluation comparative des risques en considérant différents scénarios d'exposition, notamment au regard de la répartition granulométrique des fibres.

Cette évaluation devra nous permettre d'apprécier si les dispositions réglementaires actuellement applicables conservent leur pertinence, à savoir :

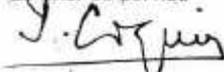
- la non prise en compte des fibres de longueur inférieure à 5 microns lors de la mesure des niveaux d'empoussièrement, décidée à l'issue d'un consensus scientifique international ;
- les seuils actuels fixés à 5 fibres par litre dans la réglementation relative à la protection de la population et à 0,1 fibre par millilitre dans celle relative à la protection des travailleurs.

Nous vous saurions gré de nous faire parvenir le rapport final pour la fin du premier semestre 2005.

Nous vous prions d'agréer, Madame la Directrice générale, l'expression de notre considération distinguée.

LE DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE

Le Chef de Service



Dr Yves COQUIN

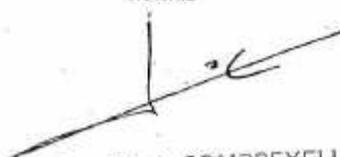
LE DIRECTEUR DES ETUDES  
ECONOMIQUES ET DE L'EVALUATION  
ENVIRONNEMENTALE

Le directeur des études économiques  
et de l'évaluation environnementale



Dominique BUREAU

LE DIRECTEUR DES RELATIONS DU  
TRAVAIL



Jean-Denis COMBRELLE

<b>MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS</b>  Direction générale de la santé	<b>MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE</b>  Direction de la prévention des pollutions et des risques	<b>MINISTÈRE DE L'EMPLOI, DE LA COHESION SOCIALE ET DU LOGEMENT</b>  Direction générale du travail
---	---	--

Paris le 16 mai 2007

COURRIER REÇU LE

29 MAI 2007

1670

! nouvelle boîte !

→ copie n° Vialle  
n° P. Fichat

→ dossier du Ct.

Le directeur général du travail

Le directeur général de la santé

Le directeur de la prévention de la pollution  
et des risques

à

Madame la directrice générale de l'Agence  
française de sécurité sanitaire de  
l'environnement et du travail (AFSSET)  
253 Avenue du Général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort

**Objet :** Saisine relative aux fibres courtes d'amiante du 7 février 2005 et saisine complémentaire relative aux fibres fines d'amiante.

Par courrier du 23 février 2007, vous nous informez, et nous vous en remercions, de l'état d'avancement de la saisine relative aux fibres courtes d'amiante du 7 février 2005. Nous avons pris note de la constitution d'un groupe de travail dont la composition a été validée en juillet 2006 et qui associe les experts de l'INRS. Nous avons également noté que les travaux de ce groupe de travail se poursuivent sur :

- la métrologie - afin de réunir un plus grand nombre d'échantillons pour être en mesure de caractériser la granulométrie notamment en milieu professionnel - ;
- la toxicité des fibres courtes - les seuls critères dimensionnels n'étant pas suffisants, d'autres critères tels que la réactivité de surface et la biopersistance devront aussi probablement être pris en compte - ;
- l'analyse des données épidémiologiques et d'évaluation des risques afin de déterminer si une évaluation des risques complémentaire est nécessaire.

Nous avons également relevé qu'un rapport intermédiaire récapitulant les premiers éléments issus des travaux du groupe de travail est prévu pour la fin de second trimestre 2007.

Par ailleurs, les discussions engagées par la DGT (bureau CT2) avec les laboratoires accrédités (ULSB : Union des Laboratoires de Santé du Bâtiment, LEPI, ITGA, LHCF Environnement) et l'INRS dans le cadre de l'élaboration du projet d'arrêté relatif à la mesure de la concentration en fibres d'amiante sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des laboratoires ont conduit à aborder le sujet de l'évolution des techniques d'analyses, point sur lequel nous souhaitons que l'Agence apporte son éclairage.

En effet, la microscopie optique en contraste de phase (MOCP) est la technique de référence actuelle pour le contrôle de l'exposition professionnelle à l'amiante<sup>1</sup>.

La valeur obtenue est comparée à la valeur limite d'exposition professionnelle (0,1 fibre par centimètre cube d'air en moyenne sur 1 heure - article R. 231-59-7 du code du travail -). Cette valeur limite a été fixée grâce, notamment, aux études épidémiologiques réalisées dans l'industrie de l'amiante qui ont permis d'établir une relation entre le niveau d'exposition aux fibres d'amiante et les effets sur la santé. Les mesures de niveaux d'exposition pour ces études ont été établies sur la base d'analyses réalisées avec la MOCP.

Cependant, selon l'expérience des laboratoires précités et de l'INRS<sup>2</sup>, les performances du microscope optique sont telles que seules les fibres dont la largeur est supérieure à quelques dixièmes de microns sont observées. Ainsi, les fibres fines, c'est-à-dire les fibres dont la largeur est inférieure à 0,2 µm, ne sont pas prises en compte par l'analyse en MOCP.

Or, certains travaux sur l'amiante en place peuvent apparemment produire des fibres fines d'amiante, pratiquement exclusivement. Il existe une autre technique la MET (microscopie électronique à transmission)<sup>3</sup> qui permettrait de comptabiliser ces fibres fines. C'est cette technique qui est d'ailleurs référencée dans les textes du code de la santé publique.

En conséquence, nous souhaiterions que l'AFSSET puisse de manière complémentaire et concomitante à la saisine relative aux fibres courtes d'amiante :

- Evaluer, au regard des publications disponibles, la toxicité des fibres fines d'amiante et leurs risques pour la santé humaine. Par fibres fines, on entend ici les fibres d'un diamètre inférieur à 0,2 µm, dont la longueur est supérieure ou égale à 5 µm et dont le rapport L/D est supérieur ou égal à 3 ;
- Déterminer les types de matériaux contenant de l'amiante et les types de techniques d'intervention sur ces matériaux susceptibles de produire des fibres fines, afin d'identifier les types de travaux et de chantiers les plus concernés ;
- Dans le cas d'un chantier avec une production importante de fibres fines, déterminer les possibilités techniques pour réduire la production de ces fibres et prévenir les risques liés à l'exposition (adaptation des modes opératoires et des équipements de protection individuelle, ...).

Par ailleurs, et plus globalement, des questions se posent spécifiquement en milieu de travail en matière de métrologie des fibres d'amiante (caractère opérationnel de la technique et interprétation de la mesure) et de VLEP associée. Nous vous demandons d'indiquer les possibilités offertes par la technique MET pour mieux comptabiliser l'ensemble des fibres d'amiante, dont les fibres fines, pendant la période de référence de la valeur limite, par rapport à la technique MOCP, ainsi que ses limites. Plus largement, il conviendrait d'étudier également, en examinant notamment la situation internationale, l'existence d'autres techniques d'identification des fibres d'amiante qui pourraient être mieux adaptées pour cette comptabilisation. De plus, en cas d'utilisation de la technique MET, nous souhaiterions que l'AFSSET puisse préciser, avec l'appui du CES VLEP, l'interprétation qui pourrait être faite des résultats des mesures d'empoussièrement et les conséquences qui pourraient en être tirées en termes de mesure de protection des travailleurs, la pertinence d'une comparaison avec la valeur limite de 0,1 fibre par cm<sup>3</sup> sur 1 heure destinée à la protection des travailleurs alors que cette valeur a été fixée à partir de la technique MOCP, ainsi que la nécessité d'établir une autre VLEP en indiquant alors le ou les niveaux et la ou les périodes de référence recommandés.

<sup>1</sup> Selon les prescriptions de la norme AFNOR XP X 43-289 « Qualité de l'air – Air des lieux de travail – Détermination de la concentration en nombre de fibres par microscopie optique en contraste de phase – Méthode du filtre à membrane » de mars 2002.

<sup>2</sup> Guide INRS « Travaux de retrait ou de confinement d'amiante ou de matériaux en contenant – Guide prévention ».

<sup>3</sup> Norme NF X 43-050 « Qualité de l'air - Détermination de la concentration en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission - Méthode indirecte » de janvier 1996.



))) **afsset** .)))

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

253, avenue du Général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
Tél. +33 1 56 29 19 30  
afsset@afsset.fr  
[www.afsset.fr](http://www.afsset.fr)

ISBN 978-2-11-098503-3

